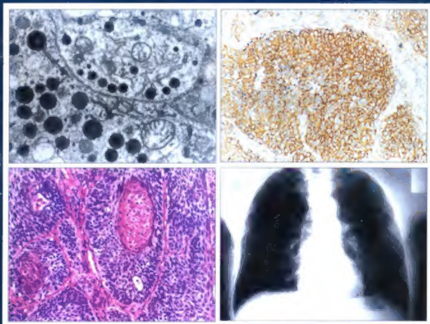
现代肺癌病理与临床

主编　熊　敏　吴一龙





科学出版社
www.sciencep.com

(R-0952.0101)



科学出版社 医学出版分社
E-mail: med_sp@sohu.com

ISBN 7-03-010974-0
定 价：98.00 元

现代肺癌病理与临床

主编 熊 敏 吴一龙

科 学 出 版 社
北 京

内 容 简 介

本书是中山大学有关科研、临床和教学单位的专家学者，根据自身多年的实践经验，总结国内外肺癌病理与临床最新研究成果，主持编写的肺癌医学专著。

本书由基础篇和临床篇两部分组成，全面介绍了肺癌的病因、病理、诊断和治疗等内容。基础篇在详细描述各类型肺癌病理组织学特点的同时，择要评介了肺癌的分子病理学、肺癌的实验研究方法和重要标记物。临床篇在系统论述肺癌常规诊疗方法的同时，简要介绍了肺癌的PET诊断、基因诊断和基因治疗等新的诊疗手段。

本书内容翔实，插图丰富。主要适用于病理科、肿瘤科和胸外科的临床医师，以及肿瘤科研人员。亦可供呼吸内科等其他各科医师参考。

图书在版编目(CIP)数据

现代肺癌病理与临床/熊敏，吴一龙 主编．—北京：科学出版社，2003.6

ISBN 7-03-010974-0

Ⅰ．现…　Ⅱ．①熊…②吴…　Ⅲ．①肺肿瘤-病理　②肺肿瘤-诊疗　Ⅳ．R734.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2002)第096101号

责任编辑：赵　璞　李　君/责任校对：柏连海

责任印制：刘士平/封面设计：卢秋红

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码：100717

http://www.sciencep.com

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行　各地新华书店经销

*

2003年6月第 一 版　　开本：787×1092　1/16

2003年6月第一次印刷　　印张：30　插页：16

印数：1—2 000　　字数：697 000

定价：98.00元

(如有印装质量问题，我社负责调换(杨中))

《现代肺癌病理与临床》编者名单

主　　编　熊　敏　吴一龙

主编助理　韩安家

编　　者　（以姓氏笔画为序）

王志瑾　中山大学公共卫生学院

王　欣　中山大学第三医院

乔穗宪　广东省人民医院

刘　慧　中山大学肿瘤医院

杨有优　中山大学第一医院

李　智　中山大学中山医学院

李锦添　中山大学肿瘤研究所

吴一龙　中山大学第三医院

吴为群　中山大学第一医院

吴秋良　中山大学肿瘤医院

陈　伟　中山大学第一医院

陈　明　中山大学肿瘤医院

唐安戊　广东省人民医院

容中生　中山大学第一医院

黄　平　中山大学肿瘤研究所

黄兆民　中山大学第一医院

韩安家　中山大学中山医学院

熊　迈　中山大学第一医院

熊　敏　中山大学中山医学院

薛　玲　中山大学中山医学院

序

肺癌是人体常见的恶性肿瘤。近半个世纪以来，肺癌的发病率和死亡率一直居高不下。最新资料表明，肺癌在世界各地，包括我国上海、天津、北京、广州等大城市，发病率已居恶性肿瘤之首。肺癌已严重威胁人类健康。当务之急是提高肺癌的治愈率，这就要求对肺癌患者做到早期诊断和早期治疗。鉴于各型肺癌病因、发病、病理组织学结构和生物学特性之间的差异，及时系统地总结国内外经验，指导临床实践极为必要。中山大学中山医学院熊敏教授和中山大学第三医院吴一龙教授主编的《现代肺癌病理与临床》一书，在全面介绍肺癌各方面的最新信息的基础上，重点论述了肺癌病理组织学特点和临床诊断、治疗，是一本具有重要参考价值的肺癌专著。

该书理论结合实际，重点突出。该书根据WHO(1999年)最新的肺癌组织学分类，结合作者经验，系统、准确地描述了各类型肺癌的形态特征、鉴别诊断，并配具有代表性的彩色图照，使读者看得懂、用得上。该书对于肺癌的临床诊断和治疗，在总结国内外最新成果的同时，结合作者自身实践经验，读起来倍感亲切。为了开拓读者的视野，该书择要评介了肺癌的实验研究、肺癌分子病理学、肺癌基因诊断和基因治疗。

该书另一特点，就是基础与临床相结合。一本篇幅不长的专著，能将肺癌的基础与临床有机结合起来，实属难得。现在有些肺癌著作，往往两者未能很好兼顾，究其原因，临床大夫写基础，基础研究人士写临床，专业不对口，不得要领。该书编者来自基础与临床，有丰富的实践经验，并结合国内外研究成果；取材新颖，文图表达准确，语言简洁、流畅，图照清晰。阅读此书，定会受益匪浅。

我愿向广大的病理科、肿瘤科、有关临床各科大夫和从事肺癌研究的人士推荐此书。相信广大读者会从中获得有益的知识和经验。

中国工程院院士
中国医学科学院协和医院教授
刘彤华

2002年12月24日

前 言

最新的肺癌流行病学研究显示，在世界范围内，肺癌的发病率和死亡率已居恶性肿瘤之首。肺癌已严重威胁人类健康。在我国上海、天津、北京和广州等地，肺癌的死亡率亦居恶性肿瘤之首。当务之急是提高肺癌的治愈率和降低其死亡率。关键是早期诊断和早期治疗。这是病理学家和临床肿瘤学家共同的责任。

为了使我国的肺癌研究能与国际接轨，应尽快将 WHO 1999 年最新的肺癌组织学分类准确、全面地介绍给广大病理科医师和肿瘤科医师，以期在肺癌病理组织学诊断上有统一的标准，使肺癌循证治疗有科学的依据；同时有利于国际间交流，使肺癌研究国际化。

本书分为基础篇和临床篇。

基础篇扼要介绍了肺癌的流行病学特点，重点介绍了 WHO(1999 年)新的肺癌组织学分类；用最简洁的语言，系统、准确地描述了各类型肺癌的组织学特点，并配具有诊断和鉴别诊断价值的彩图，让病理科医师和有关读者能更好地掌握各类型肺癌病理学诊断标准。本书对肺癌实验研究的方法和肺癌的标记物作了简要评介，为有志于肺癌实验研究的人员，特别是研究生提供参考。肺癌分子生物学和分子病理学的发展，为肺癌的基因诊断和基因治疗提供了理论依据，积累了一定的经验。

临床篇则较系统地介绍了肺癌病理学诊断和影像学诊断。对于新的诊断方法，如正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography，PET)，也作了简要介绍。循证医学的发展，为肺癌多学科综合治疗开拓了空间。本书重点展示了肺癌治疗的最新成果。基因治疗是人类治愈恶性肿瘤最有前途、最为理想的方法，目前仍处于探索和积累阶段，但已显示出美好前景。

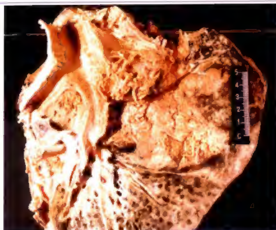
本书力求理论联系实际，让读者看得懂，用得上。以自己的经验为主，突出重点，同时兼顾系统性和完整性，并对肺癌的病理组织学特点和临床诊断、治疗，皆作重点论述。材料取舍力图最新和实用：新的肺癌组织学分类，新的诊断和治疗方法，运用循证医学新思维在肺癌多学科综合治疗上取得的新成果。关于肺癌的研究方法，在介绍新研究方法的同时，也评价了各种可以应用的实验方法。对形态学部分，尽可能选用能准确表达其特点的图照，有利于同行掌握。

本书是病理科，肿瘤内、外科，放疗科，影像学科医生的参考书；亦可供从事肺癌教学、科研的医务人员，各类研究生和高年级医学生阅读参考。

参加本书的编者，有长期居于第一线从事肺癌诊断和治疗的教授，也有学术上颇有建树的年轻专家、学者。他们担负着繁重的教学、科研和临床医疗任务。由于时间紧迫，限于学识和经验的不足，难免存在缺点和错误，敬请同道和读者指正，将不胜感激。

编 者

2003 年 3 月于广州



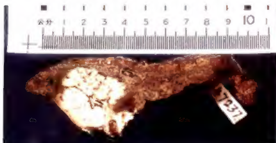
彩图 3-1 中央型肺癌（一）

癌组织破坏支气管壁，浸润周围组织，伴淋巴结转移



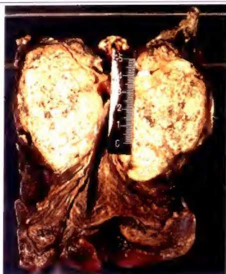
彩图 3-2 中央型肺癌（二）

癌组织位于主支气管，支气管黏膜增厚（箭头所示）

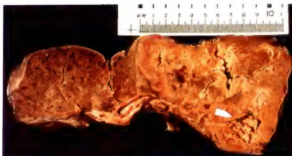


彩图 3-3 周围型肺癌（一）

癌结节位于胸膜下，结节边缘部分不清楚，伴小灶性坏死



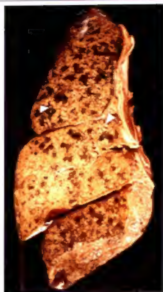
彩图 3-4 周围型肺癌（二）
癌结节较大，与周围肺组织分界较清，
癌组织广泛坏死



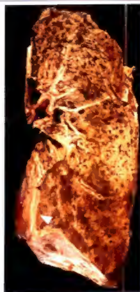
彩图 3-5 弥漫型肺癌（一）
癌组织占据肺叶的大部分，癌组织坏死（箭头所示）



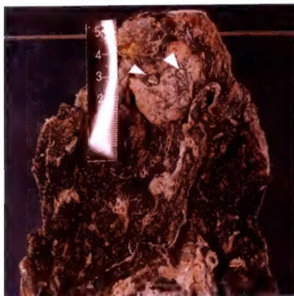
彩图 3-6 弥漫型肺癌（二）
癌组织占据整个大叶



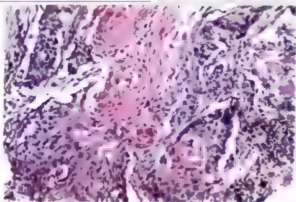
彩图 3-7　弥漫型肺癌（三）
癌组织由无数小结节组成（箭头所示）



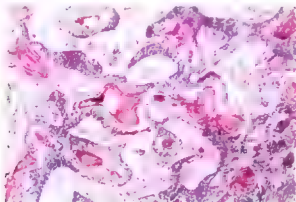
彩图 3-8　胸膜型肺癌
癌组织广泛侵润胸膜，致脏层和壁层胸膜广泛粘连（箭头所示）



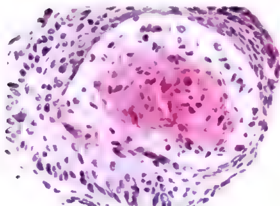
彩图 3-9　肺瘢痕癌
癌组织位于肺尖部，边缘较清，富于炭尘，其中可见 2 个钙化灶（箭头所示）



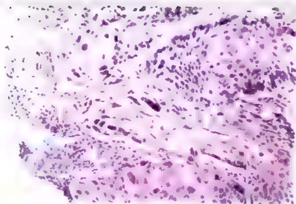
彩图3-10 高分化鳞状细胞癌（一）
癌巢呈分层结构，癌细胞角化（HE ×100）



彩图3-11 高分化鳞状细胞癌（二）
癌细胞广泛角化和角化珠形成（HE ×40）

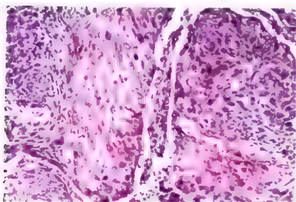


彩图3-12 高分化鳞状细胞癌（三）
角化珠形成，癌细胞间可见间桥（HE ×200）



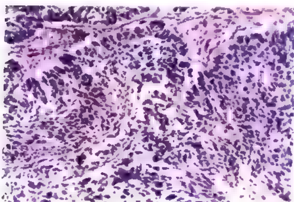
彩图3-13 中分化鳞状细胞癌（一）

[illegible]结构、小灶性癌细胞角化（HE ×100）



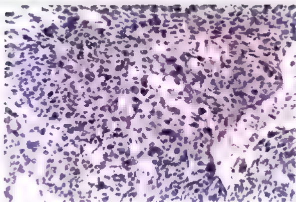
彩图3-14 中分化鳞状细胞癌（[illegible]）

[illegible]，少数癌细胞角化，可见细胞间桥（HE ×100）

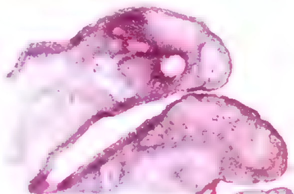


彩图3-15 低分化鳞状细胞癌（[illegible]）

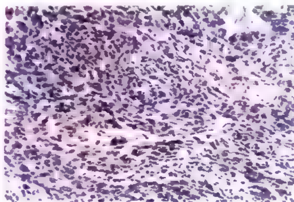
[illegible]，个别癌细胞角化（HE ×100）



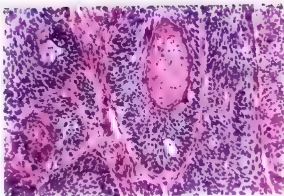
彩图 3-16 低分化鳞状细胞癌（　）
癌巢结构不清，少数癌细胞角化（HE ×100）



彩图 3-17 乳头状鳞状细胞癌
[illegible] 细胞分化好，有角化（HE ×100）



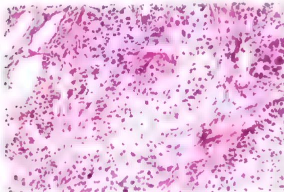
彩图 3-18 小细胞鳞状细胞癌
[illegible] 核大可见核[illegible] 部分细胞角化
（HE ×100）



彩图3-19 基底细胞鳞状细胞癌

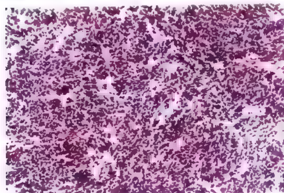
[illegible]

[illegible]细胞呈角化（HE ×100）



彩图3-20 透明细胞鳞状细胞癌

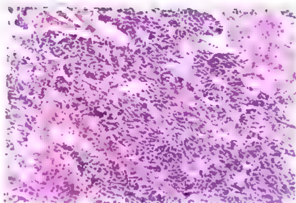
癌细胞胞浆丰富，水样透明，可见小灶性癌细胞角化（HE ×100）



彩图3-21 小细胞肺癌（[illegible]）

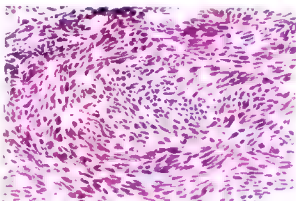
[illegible] 癌细胞小，呈圆形、卵圆形和梭形

[illegible]细胞呈菊形团样结构（HE ×100）



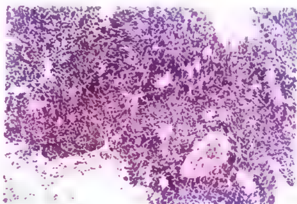
彩图3-22 小细胞肺癌（[illegible]）

[illegible]细胞呈栅栏状排列，癌细胞呈菊形团[illegible]（HE ×100）



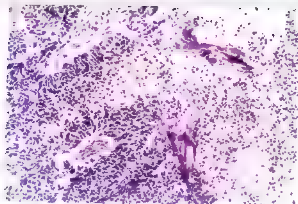
彩图3-23 小细胞肺癌（[illegible]）

癌细胞呈卵圆形、梭形，核大，胞浆少，核染色质[illegible]状，核仁不明显，核分裂活跃（HE ×200）



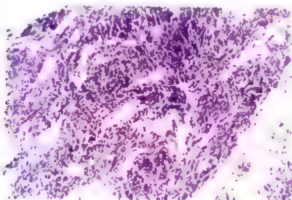
彩图3-24 小细胞肺癌（四）

坏死，癌细胞呈菊形团样结构（HE ×100）



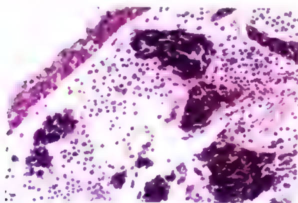
彩图 3-25 小细胞肺癌（五）

[illegible] DNA [illegible]（HE ×[illegible]）



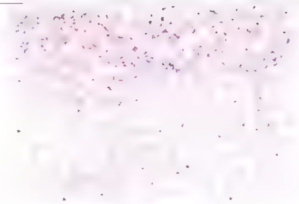
彩图 3-26 小细胞肺癌（六）

瘤细胞挤压变形（HE ×100）

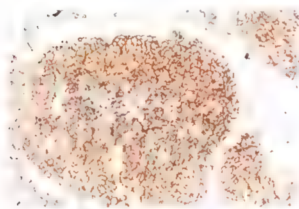


彩图 3-27 小细胞肺癌（七）

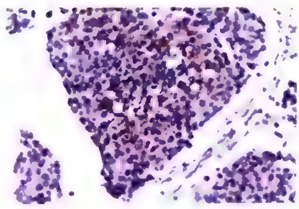
[illegible] 变形（HE ×200）



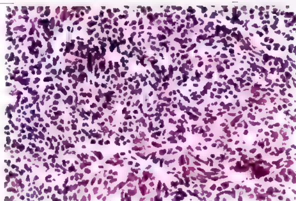
彩图 3-28 小细胞肺癌（八）
癌细胞对细胞角蛋白（CK）呈阳性反应（IHC ×100）



彩图 3-29 小细胞肺癌（九）
癌细胞 NSE 阳性（IHC ×200）

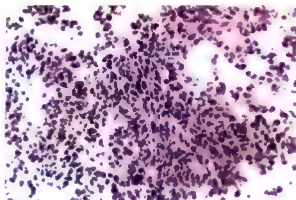


彩图 3-30 小细胞肺癌（十）
癌细胞铬粒素 A(CgA)阳性（IHC ×200）



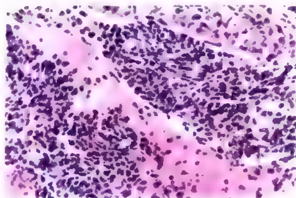
彩图3-31 复合性小细胞肺癌（[illegible]）

小细胞癌与鳞癌复合（HE ×100）



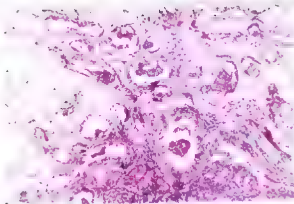
彩图3-32 复合性小细胞肺癌（[illegible]）

小细胞癌与腺癌复合（HE ×100）



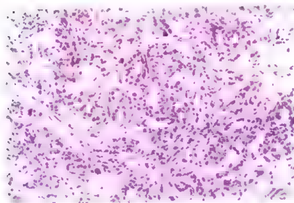
彩图3-33 复合性小细胞肺癌（[illegible]）

小细胞癌与[illegible]细胞癌复合（HE ×200）



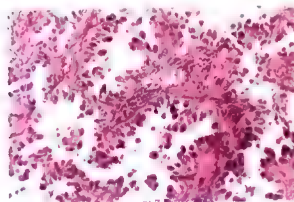
彩图 3-34 高分化肺腺泡型腺癌

[illegible]由腺泡和腺管构成，癌细胞分化较好（HE ×40）



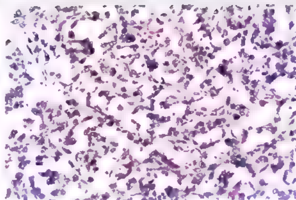
彩图 3-35 中分化肺腺泡型腺癌（一）

癌组织呈腺管样结构，癌细胞异型性明显间质反应（HE ×100）



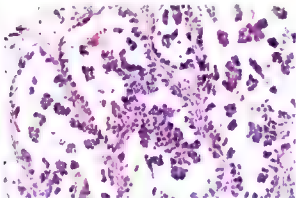
彩图 3-36 中分化肺腺泡型腺癌（二）

[illegible]呈腺管样结构，癌细胞异型性明显（HE ×200）



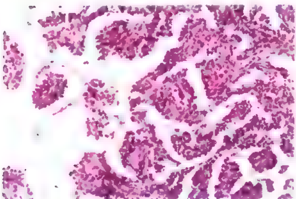
彩图 3-37 低分化肺腺泡型腺癌

[illegible]实性，癌细胞异型性明显（HE ×200）



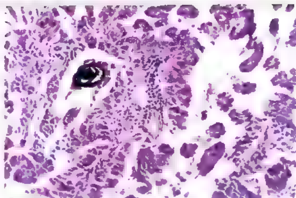
彩图 3-38 肺乳头状腺癌（一）

[illegible]形成复[illegible]乳头（HE ×100）



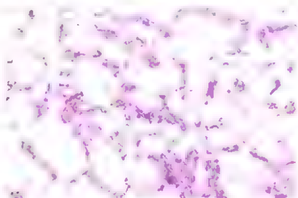
彩图 3-39 肺乳头状腺癌（[illegible]）

[illegible]乳头（HE ×100）



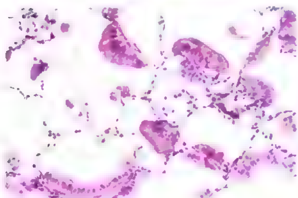
彩图 3-40 肺乳头状腺癌（三）

癌组织形成复杂乳头，伴砂粒体形成（HE ×200）



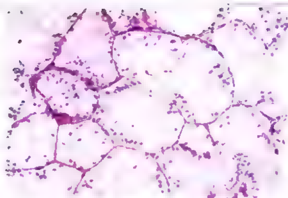
彩图 3-41 细支气管肺泡癌黏液型（一）

癌细胞呈高柱状，分泌黏液，癌组织沿肺泡壁蔓延（HE ×40）



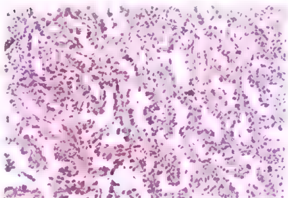
彩图 3-42 细支气管肺泡癌黏液型（二）

与图 3-41 同一病例（HE ×100）



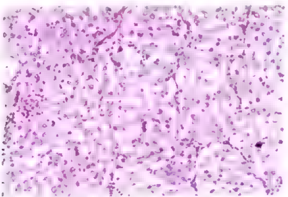
彩图 3-43　细支气管肺泡癌黏液型（二）

癌细胞呈高柱状，富于黏液，核有轻度异型性（HE × 100）



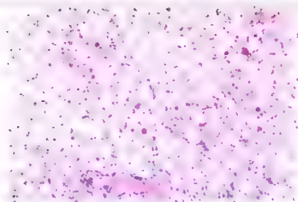
彩图 3-44　细支气管肺泡癌非黏液型

癌细胞呈立方形，部分癌细胞胞浆嗜酸性，突向管腔，无黏液分泌（HE × 100）



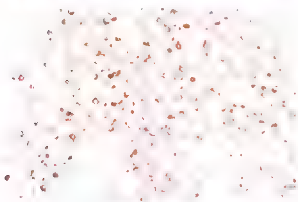
彩图 3-45　实性腺癌伴黏液（　）

癌组织呈实性癌巢，癌细胞含有黏液分泌物（HE × 200）



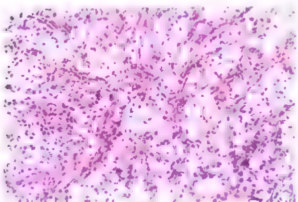
彩图 3-46 实性腺癌伴黏液（一）

[illegible]



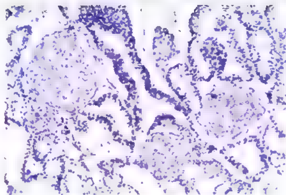
彩图 3-47 实性腺癌伴黏液（二）

癌细胞对细胞角蛋白（CK）呈阳性反应（IHC ×200）



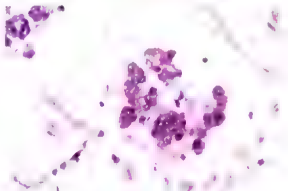
彩图 3-48 腺癌混合性亚型

实性腺癌与腺泡癌混合（HE ×100）



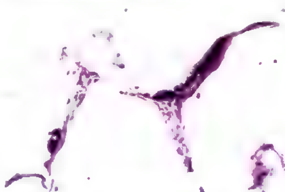
彩图3-49 高分化胎儿性腺癌

癌组织由分化好的腺管构成，似子宫内膜腺体，桑葚体(morules)突入管腔（HE ×100）



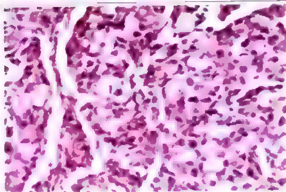
彩图3-50 黏液性腺癌（胶样癌）

癌细胞漂浮于黏液湖中，癌细胞异型性明显（HE ×200）



彩图3-51 黏液性囊腺癌

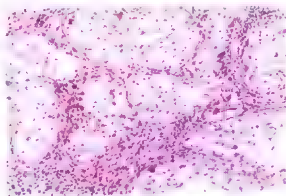
癌组织呈多囊，囊内充满黏液，癌细胞附于囊壁，呈柱状，核深染（HE ×40）



彩图3-52 印戒细胞腺癌

癌组织呈实性团块，癌细胞富含黏液，将细胞核推向一侧

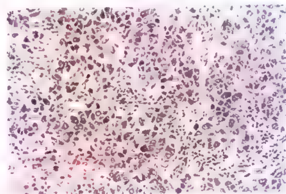
（HE ×200）



彩图3-53 透明细胞腺癌

[illegible]，[illegible]，有[illegible]

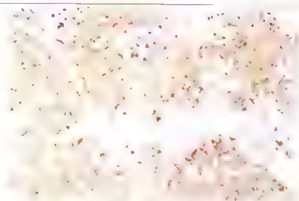
（HE ×100）



彩图3-54 大细胞肺癌（一）

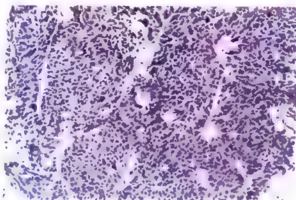
癌细胞较弥漫，胞浆较丰富，核大，核仁明显，癌组织可见坏死

（HE ×100）



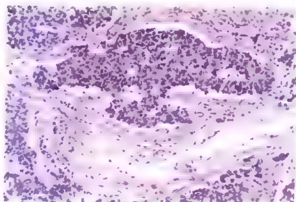
彩图3-55　大细胞肺癌（二）

癌细胞CK染色阳性（IHC ×100）



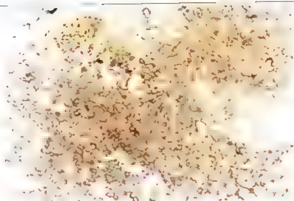
彩图3-56　大细胞神经内分泌癌（一）

癌细胞较弥漫，呈菊形团样结构，核大，核仁不明显，癌组织可见小灶性坏死（HE ×100）



彩图3-57　大细胞神经内分泌癌（二）

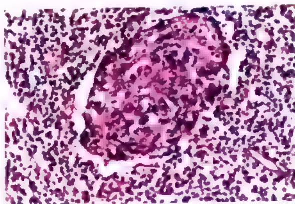
癌细胞呈菊形团样结构，伴有明显间质反应（HE ×100）



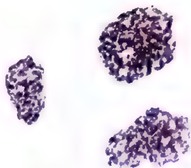
彩图 3-58 大细胞神经内分泌癌（三）
癌细胞 CK 阳性（IHC ×200）



彩图 3-59 大细胞神经内分泌癌（四）
癌细胞 NSE 阳性（IHC ×200）

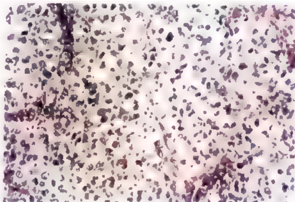


彩图 3-60 肺淋巴上皮瘤样癌（一）
癌细胞呈合体状，核大，呈空泡状，核仁明显，癌细胞间见淋巴细胞浸润（HE ×200）



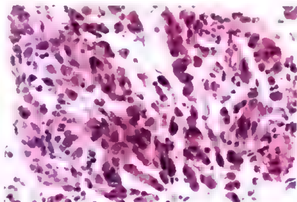
彩图3-61 肺淋巴上皮瘤样癌（二）

癌细胞EBV-EBERs核染色阳性（ISH ×100）



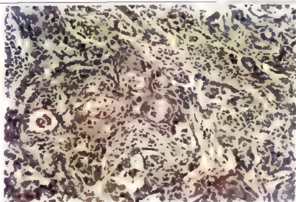
彩图3-62 肺透明细胞癌

癌细胞大，胞浆透亮，核大深染（HE ×200）



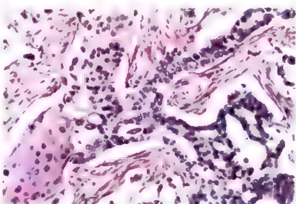
彩图3-63 大细胞癌伴横纹肌样表型

癌细胞分布弥漫，境界较清，癌细胞胞浆丰富，嗜酸性，部分呈包含体样结构，核大，呈空泡状，核仁明显（HE ×200）



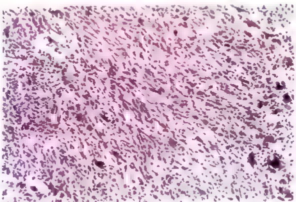
彩图3-64 肺腺鳞癌（[illegible]）

腺癌背景中见鳞癌[illegible]（HE ×[illegible]）



彩图3-65 肺腺鳞癌（二）

腺癌与鳞癌组织呈过渡（HE ×200）



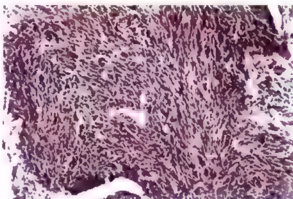
彩图3-66 肺多形性癌（[illegible]）

瘤组织由梭形细胞和巨细胞组成（HE ×100）



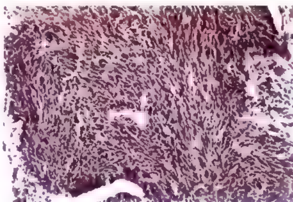
彩图 3-67 肺多形性癌（二）

梭形细胞和巨细胞 CK 阳性（IHC ×100）



彩图 3-68 肺梭形细胞癌

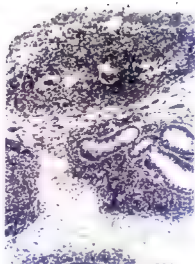
癌细胞呈梭形，呈束状排列，癌细胞核异型性明显（HE ×100）



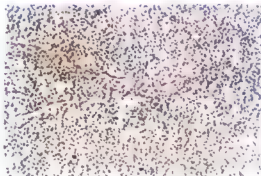
彩图 3-69 肺巨细胞癌

癌细胞大而多形，核深染，癌细胞间见大量炎症细胞浸润

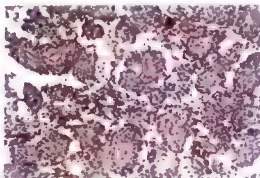
（HE ×100）



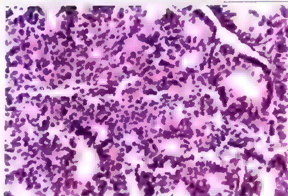
彩图3-70 肺母细胞瘤
瘤组织呈双相分化，原始上皮成分形成的腺体似子宫内膜样腺体，间质中[illegible]成分少数细胞可横纹肌分化（HE ×100）



彩图3-71 典型类癌（一）
瘤细胞呈岛状排列，瘤细胞大小一致，核无明显异型，间质少，丰富血管围绕瘤细胞巢（HE ×100）

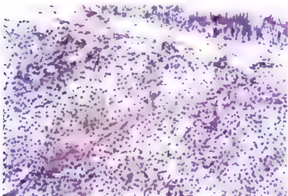


彩图3-72 典型类癌（二）
瘤细胞呈[illegible]（HE ×[illegible]）



彩图3-73 典型类癌（三）

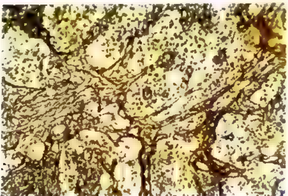
[illegible]（HE ×200）



彩图3-74 典型类癌（四）

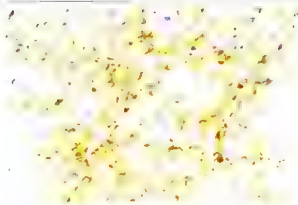
癌组织位于支气管黏膜下，癌细胞胞浆清亮（透明细胞型）

（HE ×100）



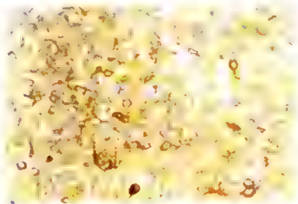
彩图3-75 典型类癌（五）

[illegible]做网纤维染色，癌细胞间缺乏网纤维（网纤维染色 ×100）



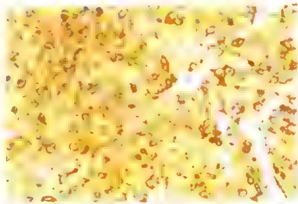
彩图 3-76 典型类癌（六）

癌细胞 CK 阳性（IHC ×200）



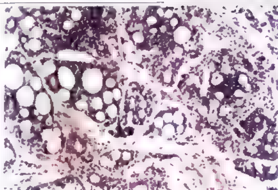
彩图 3-77 典型类癌（七）

癌细胞 NSE 阳性（IHC ×200）



彩图 3-78 典型类癌（八）

癌细胞铬粒素 A(CgA)阳性（IHC ×200）



彩图3-79 腺样囊性癌

癌细胞[illegible]（HE ×[illegible]00）

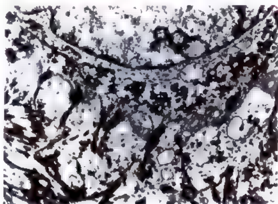


图3-80 肺高分化鳞癌

细胞质内见束状的张力丝（EM ×15 000）

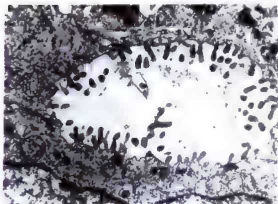


图3-81 肺腺癌（一）

癌细胞[illegible]腺腔[illegible]的微绒毛（EM ×11 000）

目 录

上 篇
基础篇

第1章 肺的解剖学基础

第1节 肺的大体解剖

一、肺的外部解剖

1. 位置

肺脏位于胸腔中，纵隔的两侧，左右各一。右肺因膈下有肝，较左肺宽而短；左肺因心脏而略偏左，较右肺窄而长。右肺较左肺稍大，也重于左肺。

2. 形态

肺脏表面包有脏层胸膜，光滑湿润而有光泽，透过胸膜脏层可以看到多边形肺小叶的轮廓。肺的颜色随年龄和职业的不同而异：小儿呈现淡红色；成人由于不断吸入尘埃，沉积在肺内而呈深灰色，并混有许多黑色的斑点；老年人颜色最深，呈蓝黑色。肺内含有空气，呈海绵状，质软而轻，比重约为0.35～0.75，故入水不沉。肺的形态依空气的充盈程度和胸廓的形状而有变化，但一般为圆锥形，每侧肺区分为上部的肺尖，下部的肺底，外侧的肋面、内侧的纵隔面，以及前缘、后缘和下缘。

3. 结构

肺尖钝圆，于锁骨内侧1/3处高出锁骨内侧段约2～3cm。肺底又叫膈面，在膈之上，向上凹陷，右侧更显著。肋面对向肋骨和肋间肌。纵隔面邻近纵隔，中间有一凹陷，称为肺门，临床上又称其为第一肺门，是支气管、血管、淋巴管和神经出入肺脏之处，自前向后依次为肺静脉、肺动脉和支气管。第一肺门自上而下：左肺为肺动脉、支气管和肺静脉；右肺则为支气管、肺动脉和肺静脉。而各肺叶的叶支气管和肺血管的分支或者属支等结构进入肺叶处，临床称之为第二肺门。此外，在肺门还有数个淋巴结。经过固定的肺表面还可以看见一些器官的压迹。例如：在肺肋面可见肋骨压迹；两侧肺门的前下方均有心压迹；右肺的肺门后方有食管压迹；而左肺的上方和后方是主动脉压迹和胸主动脉压迹等。肺的前缘锐利，位于肋面和纵隔面之间，右肺前缘近乎垂直，左肺前缘的下半部可见心切迹，下方有一突起叫左肺小舌(lingula pulmonis sinistri)或叫舌叶。后缘钝圆，下缘也较锐利，伸向膈与胸壁所夹的间隙内，其位置随呼吸运动而变化。肺脏的脏层胸膜的斜裂深入肺组织，向后上在肺尖下约6cm处绕过后缘，继续向前下达肺底，再至肺门前下方，将肺分为上、下两叶。右肺除了有与左肺相应的斜裂外，还有一水平裂，由前内至肺前缘，然后转向肺门前

方，将右肺分为上、中、下三叶。

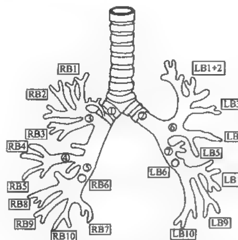


图1-1 支气管树在肺内的分布
①右主支气管；②左主支气管；③右上叶支气管；④右中叶支气管；⑤右下叶支气管；⑥左上叶支气管；⑦左下叶支气管
R=右侧；L=左侧；B=肺段支气管

二、肺内支气管和支气管肺段

1. 肺内支气管

肺的解剖学结构和生理功能与支气管在肺内的分支结构密切相关。人的支气管至肺泡约有24级分支。支气管（第1级）进入肺后，分为肺叶支气管（第2级），肺叶支气管分为肺段支气管（第3～4级），肺段支气管反复分支为小支气管（第5～10级），继而再分支为细支气管（第11～13级），细支气管又分为终末细支气管（第14～16级）。从叶支气管至终末细支气管为肺内的导气部，终末细支气管以下的分支为肺呼吸部，包括呼吸性细支气管（第17～19级）、肺泡管（第20～22级）、肺泡囊（第23级）和肺泡（第24级）。支气管以下的这种分支管道，称为支气管树（bronchial tree）。支气管树结构见图1-1[1]。

2. 肺段支气管和支气管肺段

每个肺段支气管的分支与其所属的肺组织，构成一个支气管肺段，简称肺段。肺段呈圆锥形，尖向肺门，底位于肺表面。各肺段占有一定的部位，两肺段间有少量结缔组织分隔，其间有静脉通行，收集相邻肺段的血液，是临床肺段切除的标志。当肺段支气管阻塞时，该段内的空气供应完全断绝，因此，肺段在形态和功能上都具有一定的独立性，临床上可根据病变的范围，施行肺段切除术。故肺段的解剖学结构具有重要意义。

左、右主支气管在肺内分支，从右主支气管的1～2.5cm处，分出右上叶支气管后，向下成为中间支气管，并由此再分出中叶支气管，主支气管的主干向下延伸，即为下叶支气管。上、中、下叶支气管分别进入右肺的上、中、下肺叶。肺右上叶支气管分出尖段（BⅠ）、后段（BⅡ）和前段（BⅢ）肺段支气管（segmental bronchi）；右中叶支气管分为外侧段（BⅣ）和内侧段（BⅤ）肺段支气管；右下叶支气管分出上段（BⅥ）、内侧底段（BⅦ）、前底段（BⅧ）、外侧底段（BⅨ）和后底段（BⅩ）肺段支气管。尖段支气管弯曲向上，至右肺尖，由于通气较差，常为肺结核病的易发部位。上段支气管行走于后外上方，分布于右肺上叶的后下部，为肺脓肿好发的部位。左主支气管长约5cm，分为上、下叶支气管，分别进入左肺的上叶和下叶。左上叶支气管分成上支和下（舌）支两支支气管，上支很短，立即分为尖后段（BⅠ+BⅡ）和前段（BⅢ）肺段支气管。尖后段行走于后上方，又分为尖段（BⅠ）和后段（BⅡ）支气管，分别至左肺尖和左肺上叶后上部。前段则向前上方，至左肺上叶的前下部。下（舌）支支气管相当于右肺中叶支气管，又分为上舌段（BⅣ）和下舌段（BⅤ）肺段支气

管，分别至肺舌叶的上部和下部。左下叶支气管为左主支气管的下延部分，分出上段(BⅥ)后，又分出由内侧底段和前底段合并而成的内侧前底段(BⅦ＋BⅧ)、外侧底段(BⅨ)和后底段(BⅩ)肺段支气管。由于左上叶支气管的尖段与后段支气管，以及左下叶的内侧底段和前底段等肺段支气管均是合并着的，故左肺的两肺叶内，实际上只有8个段性支气管。肺叶支气管分布在相应的肺叶内，肺段支气管也分布在相应的肺段内，因此，右肺共有3叶和10个肺段，而左肺为2叶和8个肺段。各肺段支气管和相应的支气管肺段(bronchopulmonary segments)的名称见表1-1。

表1-1　左、右肺叶的肺段支气管和支气管肺段

右肺			左肺		
肺叶	肺段支气管	支气管肺段	肺叶	肺段支气管	支气管肺段
上叶	尖段支BⅠ	尖段SⅠ	上叶	尖段支BⅠ } 尖后段支(BⅠ＋BⅡ)	尖段SⅠ } 尖后段(SⅠ＋SⅡ)
	后段支BⅡ	后段SⅡ		后段支BⅡ	后段SⅡ
	前段支BⅢ	前段SⅢ		前段支BⅢ	前段SⅢ
中叶	外侧段支BⅣ	外侧段SⅣ	舌叶	上舌段支BⅣ	上舌段SⅣ
	内侧段支BⅤ	内侧段SⅤ		下舌段支BⅤ	下舌段SⅤ
下叶	上段支BⅥ	上段SⅥ	下叶	上段支BⅥ	上段SⅥ
	内侧底段支BⅦ	内侧底段SⅦ		内侧底段支BⅦ } 内侧前底段支(BⅦ＋BⅧ)	内侧底段SⅦ } 内侧前底段(SⅦ＋SⅧ)
	前底段支BⅧ	前底段SⅧ		前底段支BⅧ	前底段SⅧ
	外侧底段支BⅨ	外侧底段SⅨ		外侧底段支BⅨ	外侧底段SⅨ
	后底段支BⅩ	后底段SⅩ		后底段支BⅩ	后底段SⅩ

各肺段的解剖部位见图1-2[2,3]。

三、支气管分级及其功能

支气管树以一分为二或偶尔一分为三的形式分支到达肺的外周。虽然单根分支气道的管径面积小于主干，但是分支的总截面积则大于主干。据统计，气管的管径截面积为$2.54cm^2$，主支气管总截面积为$2.33cm^2$，直至第4级的段支气管(亚段支气管)，16根分支的总截面积也约为$2.5cm^2$，变化并不显著。但从第5级分支开始，小支气管的总截面积开始增加，随着小支气管的第7级分支成2050根时，总截面积将达到$19.6cm^2$，约为气管的8倍。此后反复分支成6万余根终末细支气管时，总截面积最后达到$180cm^2$，为气管截面积的72倍。临床上将管径小于2mm的气道称为小气道，包括部分小支气管和细支气管。小气

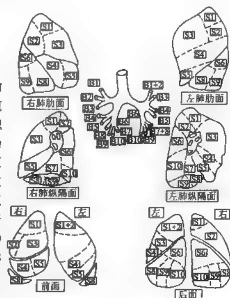


图1-2　肺段支气管及不同侧面的支气管肺段

道具有气流阻力小和极易阻塞的特点。在平静吸气时，空气进入狭窄的鼻咽，产生涡流，到气管、大支气管的分叉处，涡流更为明显，气流阻力显著上升。在肺脏周围部分，支气管分为数目众多的小气道，管径的总截面积陡然增加，吸入的空气到此分散，形成层流，气流阻力也迅速下降。所以小气道的阻力只占总气道阻力的极小部分，使吸入的空气能均匀地分布到所有的肺泡内。小气道为膜性气道，管壁无软骨支撑，因此，当小气道发生炎症，有痰液阻塞时，或在最大呼气气道外压力大于气道内压力时，小气道极易闭合。故阻塞性肺病，如支气管炎、肺气肿等，病变多先从小气道开始[4]。

每个细支气管连同它的分支直至肺泡，组成一个肺小叶(pulmonary lobule)。肺小叶呈锥体形，尖向肺门，底面向肺表面，小叶间为结缔组织间隔。胎儿肺小叶分界清楚，成人肺小叶分界不明显，但在肺表面仍可见到肺小叶底部的轮廓。每个肺叶约有50～80个肺小叶。肺小叶是肺的结构单位。由于肺小叶是由细支气管以下分支与相应的肺组织形成，因此，按所包括的肺组织的多少顺序，可分为次级肺小叶、腺泡、呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡。

次级肺小叶是由结缔组织隔包裹着的最小型的肺组织。次级肺小叶呈不规则多面体，其中有30～50个腺泡，直径1～2.5cm。有学者认为次级肺小叶是肺结构的基础单位，但意见尚未能统一。还有人认为单根第一级细支气管所到达的肺组织为次级小叶的范畴，因为小叶中央型肺气肿和灶性肺气肿等确实常发病于此处。

腺泡是气体传导气道的单根终末细支气管所属的肺组织，其外围的包膜不完整，黏膜下组织渐趋退化，并直接与肺结缔组织相连续。腺泡内有呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊、肺泡等，是气体交换的场所。

呼吸性细支气管平均有3级(可有2～7级)连续性分支，管壁初见肺泡，肺泡数随分级而逐级增加。从气管分支到呼吸性细支气管末级分支气道的总数，估计共约233 914根。

肺泡管是从每根呼吸性细支气管尾端发出的分支，平均有3级，但可多到9级。

肺泡囊是肺泡管分支尾端形成的约10个肺泡附着的囊状盲端，有着与肺泡管相同的结构和功能。全肺估计有肺泡管和肺泡囊共23×10^6个。

肺泡的直径约250μm，成人共约2亿～6亿个，总面积40～80m²。肺泡总面积为终末细支气管总截面积的2000～4000倍，为气管面积的26万～32万倍。在相邻肺泡间有肺泡孔，约3～13μm。细支气管的上皮组织有时可构成30μm的管道，直接与肺泡连通，称为Lambert管道。肺泡孔和Lambert管道均起到侧支通气的作用。

第2节　肺的组织学

肺表面覆以浆膜(胸膜脏层)，表面为间皮，深部为结缔组织。肺组织分实质和间质两部分。实质即肺内支气管的各级分支及其终端的大量肺泡。间质为结缔组织及血管、淋巴管和神经等。根据肺实质部分有无气体交换功能，又可分为肺导气部和肺呼吸部。

一、肺导气部

肺导气部随着分支而管径渐小、管壁渐薄，管壁的结构也发生变化。

1. 叶支气管和小支气管

管壁结构各级支气管基本相似，都有三层结构，即黏膜、黏膜下层和外膜。

（1）黏膜　表面为假复层纤毛柱状上皮，由纤毛细胞、杯状细胞、基细胞、刷细胞和弥散的神经内分泌细胞组成。

黏膜固有层为致密结缔组织，有较多的弹性纤维，使管壁具有一定的弹性。固有层内常见淋巴组织，它与消化管管壁内的淋巴组织一样，也有免疫性防御作用。浆细胞分泌的IgA与腺体上皮细胞产生的分泌片结合成分泌性IgA，释放入管腔内，可抑制细菌繁殖和病毒复制，减弱内毒素的作用。

1）纤毛细胞(ciliated cell)：纤毛上皮细胞分布于整个传导气道的管壁，但在鼻腔前三分之一、咽和呼吸性细支气管以下则缺如。纤毛细胞呈柱状，游离面有纤毛，每个细胞约有300根纤毛和近百根微绒毛，核呈卵圆形，位于细胞中部。纤毛长约5～10μm，粗约2μm，根部有基粒(basal body)，表面有细胞膜，内为胞质，其中有纵向排列的微管。微管的排列有一定的规则，中央为2条完整的微管，周围为9组成对的双联微管。微管与纤毛的摆动有关。有人从纤毛的双联微管中分离出一种具有ATP酶活性的蛋白质，称动力蛋白(dynein)。纤毛的运动可能是此种蛋白质分解ATP，使微管之间产生滑动所致。黏膜的纤毛上皮细胞的纤毛可向咽侧呈快速摆动，每次摆动可以移动黏液层16μm左右，将黏液及附于其上的尘粒、细菌等异物推向咽部被咳出。故纤毛细胞有净化吸入空气的重要作用。

2）杯状细胞(goblet cell)：除了纤毛细胞外，黏膜还有一种主要的细胞是杯状细胞，这两种细胞的数量比例约为5∶1。杯状细胞是导气部的分泌细胞，其结构与肠道上皮的杯状细胞相似。胞内聚集了较大型的分泌颗粒，细胞成熟后，其顶端膨胀如同高脚杯。细胞分泌的黏蛋白(mucin)是一种大分子糖蛋白，它与管壁内腺体的分泌物在上皮表面共同构成一道黏液性屏障，黏附吸入空气中的异物，溶解吸入的SO_2、CO等有害气体，将其随黏液咳出。另外，目前认为黏膜层还有一种浆液细胞，是在婴儿出生后，由基细胞逐步转化形成。浆液细胞的胞质较稀薄，不像杯状细胞那样浓稠，且分泌颗粒较小，但这两种细胞间的区别，尚未完全明了。如吸入异物或刺激性气体，均可使两种细胞的分泌量增加，在某些情况下两者还能相互转化。

3）基细胞(basal cell)：在黏膜上皮细胞下部间隙内，还存在着不规则排列的基细胞，基细胞呈锥形，是一种未分化的细胞，有增殖和分化能力。目前认为基细胞是黏膜上皮层的前体细胞，能分化形成纤毛细胞和杯状细胞。有学者强调，不论肺癌的组织学类型有多少，均起源于上皮基底层小细胞，癌变后向不同方向分化。且有实验研究表明，细支气管肺泡癌、肺乳头状腺癌、肺大细胞癌癌组织中均有神经内分泌分化，细支气管肺泡癌和乳头状腺癌具有多种细胞分化成分[5]。目前多数学者也支持各型肺癌共同起源于未分化干细胞的假设。由于基细胞是一种未分化细胞，因此认为各类型肺癌起源于基细胞。

4）刷细胞(brush cell)：呈柱状，游离面有许多排列整齐的微绒毛，形如刷状。刷细胞的分布在鼠类占呼吸道上皮细胞的10%，及肺泡细胞的5%～10%，故又有Ⅲ型肺泡细胞之称。人呼吸道及肺泡内刷细胞少见，无分泌性颗粒，边缘有微绒毛，胞浆内有小泡、纤丝和糖原。刷细胞的功能尚不完全清楚，可能有一定的吸收作用。因其细胞顶部有基粒，所以又认为它是一种未成熟的纤毛细胞。有的刷细胞基部可见与传入神经纤维构成的突触，

故它还可能有作为神经感受器感受刺激的功能。此外，刷细胞还能起到调节纤毛周围液体层厚度的作用。

5）神经内分泌细胞（neuroendocrine cell）或K 细胞（Kulchitsky cell）：这种细胞在叶支气管至细支气管及其以下导气部管壁的上皮内呈弥散分布，其胞体呈锥形，散在于上皮深部，电镜下胞质内有许多致密核心颗粒，故又称其为小颗粒细胞（small granule cell），是一种APUD（胺前体摄取与脱羧酶）细胞。这种细胞在胎儿及新生儿常数倍于成年人，成群分布，5～10 个细胞平行排列成卵圆形小体，多见于管道的分支处，顶端隆起突入管腔，或被其他上皮细胞所覆盖，称神经上皮小体（neuroepithelia body）。而成人则多单独散在分布于支气管上皮细胞及腺体细胞之间，其顶端散在分布有微绒毛，胞质内含有丰富滑面内质网、核糖体以及特征性的 80～170nm 神经内分泌颗粒，能够选择性地摄取、储存及释放、降解血管活性肽、5 羟色胺、蛙皮素、生长抑素等胺类和肽类物质。分泌物可通过旁分泌作用，或经血液循环，参与调节呼吸道血管平滑肌的收缩和腺体的分泌。在肺内起调节血管平滑肌收缩和舒张、调整肺血流量和通气的作用，也参与调节腺体分泌和邻近上皮细胞的分泌和代谢活动。目前研究认为，人类肺神经内分泌肿瘤，包括类癌和肺小细胞癌的发生，可能与神经内分泌细胞的关系较密切。因为电镜及组织化学研究证明，在癌细胞胞浆内可见神经内分泌颗粒，病人血清中及肿瘤组织中 5-羟色胺的含量与瘤细胞中神经内分泌颗粒的数量呈正相关。

（2）黏膜下层　为疏松结缔组织，与固有膜和外膜无明显的分界。黏膜下层除有血管、淋巴管和神经外，还有较多的混合性腺体。混合性腺体由黏液和浆液两类分泌细胞、分泌管和收集管构成，由导管引入气道腔内的开口。腺体数量在中型支气管最多，密度约 1 个/mm^2，成人共约6000 个；细支气管壁则缺如。腺体每日分泌量约4ml，正常人杯状细胞分泌量仅为腺体分泌量的 1/4。因此，较大型气道的分泌物主要是由腺体供给。腺体内还有肌上皮细胞，能分泌组胺、肝素、5-羟色胺的肥大细胞，淋巴细胞，以及少量肺K 细胞。腺体的分泌受迷走神经支配，乙酰胆碱使之分泌增加，而阿托品则能抑制其分泌。α 和β 肾上腺素能制剂的刺激，亦能改变腺体分泌量及其成分。组胺、前列腺素、血管活性肠肽等神经递质，以及钙离子等，亦能改变腺体的分泌质量。

（3）外膜　为疏松结缔组织，有软骨构成管壁支架。软骨间以弹性纤维组成的膜状韧带连接，使气道保持通畅并有一定的弹性。在膜壁间的平滑肌束多呈环形排列。平滑肌收缩可使气道管径变窄。咳嗽增加胸腔压力时，可迫使软骨的两端间的软组织挤进管腔内，从而起到加强气流速度的作用，有利于清除气道内的异物。

随着支气管的逐渐分支，管径越来越小，管壁也越来越薄，至小支气管时，内径仅为 2～3mm。管壁的三层分界也渐不明显。上皮细胞虽仍为假复层纤毛柱状上皮，均含有前述的几种细胞，但上皮渐薄，杯状细胞越来越少，腺体也逐渐减少，软骨则呈不规则的片状，并也逐渐减少；而平滑肌则相对增多，从分散排列逐渐形成环形肌束环绕管壁，肌肉的收缩有利于分泌物的排出。

2. 细支气管和终末细支气管

（1）组织结构　细支气管（bronchiole）内径约为 1mm，上皮由假复层纤毛柱状上皮逐渐变为单层纤毛柱状上皮。上皮层内亦含有杯状细胞、基细胞、神经内分泌细胞等，但杯

状细胞数量减少或消失，腺体和软骨也很少或已消失，环行的平滑肌则更明显，黏膜常形成皱襞。细支气管分支形成终末细支气管，内径约为0.5mm，上皮为单层柱状细胞，无杯状细胞，腺体和软骨也均消失，环形平滑肌则更加明显，形成完整的环形层，黏膜皱襞也更明显。

细支气管和终末细支气管的环形平滑肌在自主神经支配下收缩或舒张，以调节进出肺泡的气流量。正常情况下，吸气时平滑肌松弛，管腔扩大，呼气末时平滑肌收缩，管腔变小；在支气管哮喘等病理情况下，平滑肌发生痉挛性收缩，以致呼吸困难。

（2）Clara 细胞　终末细支气管上皮除了少量纤毛细胞外，大部分为无纤毛的柱状分泌细胞，称为Clara 细胞，散在于细支气管纤毛细胞之间。Clara 细胞顶部呈圆顶状凸向管腔，顶部胞质内含有分泌颗粒。突出于相邻细胞的Clara 细胞顶端有微绒毛，胞质内颗粒含脂质、蛋白质、少许中性糖蛋白，而无黏蛋白，故具有分泌和减低表面张力活性物质的能力。一般认为，Clara 细胞的分泌物中含有蛋白水解酶，可分解管腔中的黏液，利于排出。细胞内还具有较多的氧化酶系，可对吸收的毒物或某些药物进行生物转化，使其毒性减弱或便于排出。Clara 细胞在应变中可转化成纤毛细胞或杯状细胞，又因有旺盛的代谢能力，对吸入性及血源性等异物，有中和解毒作用。Clara 细胞有一种10kDa 的特异性蛋白质，称为CC-10。关于CC-10 的作用机制目前还不清楚，但有研究表明，在特定条件下，或有促进细胞分裂的致癌变活力[6]。曾有研究者在化学致癌物诱发肺癌的过程中，发现肺泡腺样化生的细胞是增生的Clara 细胞和Ⅱ型肺泡上皮细胞，而构成细支气管肺泡细胞癌的细胞也极似细支气管柱状细胞、Clara 细胞和Ⅱ型肺泡细胞，从而提出Clara 细胞和Ⅱ型肺泡上皮细胞经过非典型增生阶段，可发展为细支气管肺泡细胞癌[7]的假说。

二、肺呼吸部

1. 呼吸性细支气管

呼吸性细支气管（respiratory bronchiole）由终末细支气管分支形成，是肺导气部和呼吸部之间的过渡性气道，管壁结构与终末细支气管相似。上皮为单层立方上皮，也有纤毛细胞和分泌细胞，上皮下结缔组织内有少量环行平滑肌。呼吸性细支气管不同于终末细支气管的是，管壁上开始有肺泡出现，有肺泡与之相连，在肺泡开口处，单层立方上皮移行为单层扁平上皮。从呼吸性细支气管开始，具有气体交换功能。

2. 肺泡管

肺泡管（alveolar duct）是呼吸性细支气管的分支，每个呼吸性细支气管分支形成2～3个或更多的肺泡管。它是由许多肺泡构成的，故其自身的管壁结构很少，仅存在于相邻肺泡开口之间，此处常膨大突入管腔，表面为单层立方上皮或扁平上皮，上皮下为薄层结缔组织和少量平滑肌，肌纤维环行围绕于肺泡开口处，在切片中可见相邻肺泡之间的间隔（肺泡隔，alveolar septa）末端呈结节状膨大。

3. 肺泡囊

肺泡囊（alveolar saccule）与肺泡管相连续，其结构也与肺泡管相似，由许多肺泡围

成，故肺泡囊是许多肺泡共同开口而形成的囊腔。肺泡囊肺泡之间也为薄层的结缔组织隔（肺泡隔），但与肺泡管不同的是，肺泡囊在肺泡开口处无环行的平滑肌，因此，在切片中不像肺泡管那样，肺泡隔末端有结节状的膨大。有人将肺泡囊开口于肺泡管处的大腔称为肺房（lung atrium）[8]。

4. 肺泡

肺泡（pulmonary alveoli）是支气管树的终末部分，是构成肺的主要结构。肺泡为半球性小囊，开口于呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡囊，是进行气体交换的场所。肺泡壁很薄，表面覆以单层肺泡上皮，有基底膜，相邻肺泡以薄层肺泡隔分开。

肺泡壁主要是由Ⅰ型肺泡细胞和Ⅱ型肺泡细胞两种细胞构成的连续性肺泡上皮层[9]。

（1）Ⅰ型肺泡细胞（type Ⅰ alveolar cell） 又称膜性肺泡细胞，呈扁平状，细胞表面较光滑，在中央有核的部位细胞较厚，其他部位则很薄，约0.1～0.2μm，所覆盖的面积约2000μm² 左右。细胞在光镜下难以辨认，电镜下则可见细胞的胞质内细胞器甚少，但有多数的吞饮小泡，细胞以吞饮的方式吞噬吸入气体中的尘粒和上皮表面的表面活性物质，转送至间质内的淋巴道而被清除。Ⅰ型肺泡细胞虽在数量上少于Ⅱ型肺泡细胞，但由于Ⅰ型肺泡细胞宽大扁薄，因此可覆盖肺泡总面积的95％以上。Ⅰ型肺泡细胞间边缘重叠，彼此有紧密连接相连，构成气血屏障的一部分。Ⅰ型肺泡细胞无增殖能力，损伤后须由Ⅱ型肺泡细胞增殖分化以修补缺损，Ⅱ型肺泡细胞并可转化为Ⅰ型肺泡细胞。

（2）Ⅱ型肺泡细胞（type Ⅱ alveolar cell） 又称颗粒性肺泡细胞，细胞较小，呈圆形或立方形，与Ⅰ型肺泡细胞同处基底膜之上，但散在分布于Ⅰ型细胞之间，其数量比Ⅰ型细胞多出一倍，但仅能覆盖肺泡总面积的5％左右。Ⅱ型肺泡细胞是一种分泌细胞，细胞核圆形，胞质浅染，呈泡沫状，细胞略突向肺泡腔内，细胞表面有短小的微绒毛，胞浆内有丰富的线粒体、高尔基体、粗面内质网和溶酶体等。此外，Ⅱ型肺泡细胞还有许多分泌颗粒，这种颗粒电镜下显示为直径0.1～1μm 高电子密度的同心圆或平行排列的板层结构，称为嗜锇性板层小体（osmiophilic multilamellar body）。板层小体是Ⅱ型肺泡细胞的特征性结构。免疫细胞化学和放射自显影显示，板层小体内含磷脂、蛋白质和黏多糖等成分，由内质网合成的蛋白质在高尔基体内糖化，并与脂质结合。板层小体成熟后细胞以胞吐方式将颗粒内容物排出，分泌物中主要有二棕榈酰卵磷脂，亦即肺泡表面活性物质，在肺泡上皮表面铺展成一薄膜，降低了肺泡表面张力，使肺泡回缩力降低，减少吸气的阻力。另外，在吸气末时肺泡扩大，表面活性物质分布稀薄，肺泡表面张力增大，回缩力增强，可防止肺泡过于膨胀；呼气末时肺泡缩小，表面活性物质浓厚，表面张力减小，肺泡回缩力减小，亦可防止肺泡萎陷。倘若早产儿或新生儿肺表面活性物质不足或缺乏，可导致肺泡表面张力增加而难以扩张，就会造成新生儿呼吸窘迫症。患儿因肺毛细血管通透性增加而造成血浆蛋白漏出，在肺泡表面形成一薄层透明样物，影响气体交换，因此，也称其为新生儿透明膜病。表面活性物质由Ⅱ型肺泡细胞产生，经Ⅰ型肺泡细胞吞饮转运并不断更新。Ⅱ型细胞为Ⅰ型细胞的前体细胞，能分裂增殖并转化为Ⅰ型细胞。

三、肺间质

1. 肺间质的组织结构

肺间质包括了肺内结缔组织、血管、淋巴管和神经。结缔组织分布于支气管各级分支管道的周围，使结缔组织连续性地遍布整个肺脏。结缔组织与脏层胸膜相连结，并以纤维束在各肺段、肺小叶和腺泡间构成隔膜，并在肺门形成纤维鞘，包裹支气管、肺动脉的外周。至肺泡后，仅有少量的结缔组织构成肺泡隔。肺泡隔的厚薄不一，隔内富含毛细血管网，毛细血管为连续型，内皮很薄，此外，尚有弹性纤维和少量胶原纤维、网状纤维等。在薄层区域，毛细血管的内皮、基底膜与肺泡Ⅰ型细胞、基底膜及其间的薄层结缔组织构成了肺泡内气体与血液内气体分子交换的气血屏障，其厚度仅约0.4～0.5μm；有的部位肺泡上皮细胞与血管内皮之间无结缔组织，两层基底膜紧贴甚至融合在一起。而厚层区域内则有1～2μm宽的结缔组织间隔于肺泡上皮与血管内皮之间，不能进行气体交换，但体液却易渗入形成肺水肿。隔内的弹性纤维用以维持肺泡弹性，老年人弹性纤维退化或炎症病变破坏弹性纤维，均可使肺泡弹性减弱，肺泡扩大形成肺气肿。

2. 肺间质的细胞成分

（1）肺巨噬细胞(pulmonary macrophage)　肺巨噬细胞是由单核细胞分化而来，广泛分布于肺间质中，在细支气管以下的气道和肺泡隔内较多。有的巨噬细胞可游入肺泡腔内，称为肺泡巨噬细胞。肺巨噬细胞的吞噬、免疫和分泌功能十分活跃，有重要的防御作用。气体中的尘粒、细菌等直径小于2μm的小颗粒异物可以进入呼吸性细支气管、肺泡管和肺泡及肺间质，巨噬细胞可以吞食这些异物，然后游走至细支气管壁上的黏液层，随黏液排出。因此，可在肺内见到含有大量尘粒的所谓尘细胞(dust cell)。在心力衰竭出现肺淤血时，红细胞从毛细血管溢出，被肺巨噬细胞吞噬后，可形成含有含铁血黄素颗粒的心力衰竭细胞(heart failure cell)。吞噬异物的肺巨噬细胞则随黏液流动和纤毛运动被咳出或进入肺淋巴结内。肺巨噬细胞一般生活在氧分压较高的环境中，当通气量减少或氧分压降低时，其功能将减退。在特殊环境中肺巨噬细胞可释放纤维粘连蛋白，转化成纤维细胞，起纤维化的作用。

（2）其他细胞　除此之外，肺间质内还有一些细胞成分，如成纤维细胞、肺毛细血管周细胞(pericytes)、肥大细胞、肌纤维母细胞、淋巴细胞及感觉神经受体等，起到协调肺功能及调节通气与血流比值的作用。

第3节　肺的血管和淋巴管

一、肺的血管

肺有两组血管，即肺循环和支气管循环。

1. 肺循环

肺循环是肺的功能性血循环，其动静脉是气体交换的功能血管。肺动脉为弹性动脉，它从肺门入肺后不断分支，与支气管的各级分支伴行。在终末细支气管水平，肺动脉进入肺小叶成为肌性的肺小动脉，然后继续在呼吸性细支气管、肺泡管壁层发出极多分支，直至肺泡隔内形成密集的毛细血管网。每个肺泡包绕着约1800～2000条9～13μm长的毛细血管段，估计整个肺约有2800亿条毛细血管，并能通过内皮细胞内的肌纤丝调节毛细血管内的血流量，并与肺泡内的气体作充分的气体交换。气体交换后，毛细血管汇集成小静脉，行于肺小叶间结缔组织内而不与肺动脉的分支伴行，小静脉汇集成较大的静脉后，才与支气管分支及肺动脉分支伴行，最后汇集于肺门左右两侧的肺静脉，并分别组成上、下静脉干，注入左心房。肺静脉和肺动脉之间有交通支的存在，但在正常情况下该交通支是处于闭合状态的。在肺气肿、肺纤维化等病变引起肺动脉高压时，此交通支可开放，将右心血液引入左心，起到降低右心压力和动脉血氧饱和度的作用。

2. 支气管循环

支气管循环是肺的营养性血循环，其动静脉是气道和胸膜等的营养血管。支气管动脉的支数和起源常有变异。据国内资料统计，左、右侧均有1～4支。左侧以2支多见，约为66%，多起源自胸上动脉和主动脉弓，从第3～6胸椎高度发出。右侧1支或2支的比例几乎相等，多起自第3～5肋间动脉；另外，还有极少数发自锁骨下动脉、肋颈干和胸廓内动脉等[10]。支气管动脉管径较细，中层有环形平滑肌，包裹在两层弹力板之间，为肌性动脉。自主干发出后向外行走，分别经左、右支气管的后方入肺分布于各级支气管壁、血管壁和脏层胸膜等处。在支气管壁上有支气管动脉形成的终末毛细血管网以及回流的静脉网。在支气管壁肌收缩时血压较高的支气管动脉血液仍可进入肌层，但静脉血则难以回流至肌层外的静脉丛，从而形成了黏膜水肿和管腔狭窄的基础。支气管动脉与肺动脉的终末支之间存在吻合，可共同分布于肺泡壁，在呼吸性细支气管水平有较大部分的静脉丛可与肺小动脉网相连结，进入肺静脉，一些支气管壁和邻近组织形成的静脉丛也可流向肺静脉。而真正的支气管静脉则大部分来自于气管隆突、叶、段等支气管壁，经奇静脉、半奇静脉和肋间静脉进入右心。支气管动脉与肺动脉可吻合。当肺动脉狭窄或阻塞时，动脉间的吻合扩大，支气管动脉则起代偿肺动脉的作用，成为气体交换血管。当肺发生慢性疾病时，通过血管吻合，支气管动脉的高压血进入肺动脉，可加重肺动脉高压。支气管静脉和肺静脉之间亦有吻合支，在肺源性心脏病时支气管静脉血可经吻合支反流入左心，而二尖瓣狭窄、左心房压力增高时，肺静脉血则可以流入支气管静脉而进入右心。

二、肺的淋巴管

肺的淋巴管丰富，分为浅、深两组。两组淋巴管之间有着较广泛的交通联系。

1. 肺的浅淋巴管

浅淋巴管位于脏层胸膜深面以及肺小叶外围的结缔组织中，有一层毛细淋巴管网，在

肺表面可见到宽孔网结构，毛细淋巴管网在深侧相互吻合形成淋巴管丛，由淋巴管丛发出集合淋巴管向肺门行走于肺表面，最后注入局部淋巴结。

2. 肺的深淋巴管

深层淋巴管则主要环绕于支气管、肺动脉和肺静脉周围的结缔组织内，并伴随其分支。可分为小叶间淋巴管和小叶内淋巴管两部分。肺小叶间结缔组织内的毛细淋巴管网形成的淋巴管丛往往在小叶间内静脉周围，由淋巴管丛发出集合淋巴管沿肺静脉及支气管流向局部淋巴结。小叶内的毛细淋巴管多位于肺泡壁和呼吸性细支气管壁上，以及终末细支气管壁的黏膜下层。小叶间和小叶内的淋巴管都汇入支气管、肺动脉和肺静脉周围的淋巴管丛，在肺内注入叶支气管和段支气管分叉处的小淋巴结，或直接注入支气管肺淋巴结。

肺的浅、深两层淋巴管之间有相互的交通，一部分浅淋巴管可向深部行走与深层淋巴管吻合；而且浅、深两层淋巴管在肺门处可相互吻合再注入肺门淋巴结。肺门淋巴结之间也可有淋巴管相连。

3. 肺的淋巴结和淋巴引流

（1）肺的淋巴结链及其定位　　从肺的外围到肺门区，各肺小叶内的集合淋巴管，沿着肺叶内的支气管、血管分支注入肺段支气管分叉处的小淋巴结，这种小淋巴结称为肺淋巴结或叉淋巴结，在近肺门处较大而远侧则很小，每侧约16～25个，输出管进入支气管肺淋巴结和气管支气管淋巴结。在肺叶支气管的初级分支，可见到较大的淋巴结，称为支气管肺淋巴结，又叫肺门淋巴结，约有3～4个。其输出管进入气管支气管上、下淋巴结或直接进入气管旁淋巴结。位于气管分支外侧和下部的淋巴结，又分别称为气管支气管上淋巴结和气管支气管下淋巴结。气管支气管下淋巴结又称支气管叉淋巴结，位于主支气管分叉处，也即气管隆突下部，一般3～5个，左右之间无明显界限。输出管进入左、右气管支气管上淋巴结或直接注入气管旁淋巴结。左、右肺部的淋巴液在此淋巴结内可相互汇合。气管支气管上淋巴结位于气管下部与主支气管之间，亦即气管与主支气管外侧分叉处，又可分为左、右气管支气管上淋巴结两组。一般每侧3～6个。左气管支气管上淋巴结收纳来自左肺上叶大部分淋巴管和左支气管肺淋巴结、气管支气管下淋巴结的淋巴液，输出管汇入左气管旁淋巴结。右气管支气管上淋巴结收纳来自右肺大部分和左肺部分的淋巴液，输出管汇入右气管旁淋巴结和纵隔前淋巴结。气管旁淋巴结则位于气管两侧排列，可分为左、右气管旁淋巴结。数目不定，根据部位分为上、中、下三组。上组位于甲状腺下后方，中组位于气管上段与无名静脉相交处，下组位于气管下段两侧。收纳来自气管支气管下淋巴结、气管支气管上淋巴结及部分支气管肺淋巴结的淋巴液，其输出管加入支气管纵隔干的组成。淋巴液从集合淋巴管和肺淋巴结输出管经支气管肺淋巴结至气管支气管下淋巴结、气管支气管上淋巴结、气管旁淋巴结逐级引流，最后输出管参与组成支气管纵隔干，注入胸导管或右淋巴导管。此外，还有一组位于左、右肺韧带的两层胸膜之间的肺韧带淋巴结，每侧1～3个，收纳来自两肺下叶基底部的淋巴管，输出管进入腰淋巴结。肺的淋巴结定位及引流途径见图1-3[11]。

（2）右肺淋巴液引流　　右肺上叶的集合淋巴管和肺淋巴结输出管注入右支气管

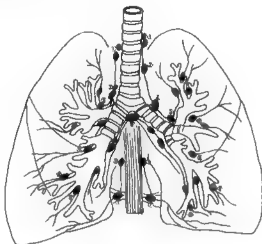


图1-3 肺的淋巴链和淋巴引流
①气管旁淋巴结；②主动脉弓淋巴结；③右气管支气管淋巴结；④左气管支气管淋巴结；⑤支气管肺淋巴结；⑥气管支气管淋巴结；⑦肺韧带淋巴结；⑧肺淋巴结（叉淋巴结）；⑨食管旁淋巴结

肺淋巴结（可以直接注入右气管支气管上淋巴结或气管旁淋巴结），然后右支气管肺淋巴结的输出管进入右气管支气管上淋巴结或气管支气管下淋巴结。中叶的淋巴输出管则注入右支气管肺淋巴结或直接注入右气管支气管上淋巴结和气管支气管下淋巴结。下叶的淋巴管注入右支气管肺淋巴结或直接注入气管支气管下淋巴结，后者将进入右气管支气管上淋巴结和右侧的气管旁淋巴结。下叶底部的淋巴管则注入肺韧带淋巴结，再进入腰淋巴结。因此，右肺的大部分淋巴管都注入气管支气管下淋巴结、右气管支气管上淋巴结和右气管旁淋巴结，然后这些淋巴管组成右支气管纵隔干，在右颈根部汇入右淋巴导管。除了右肺下叶底部的少量淋巴管进入腰淋巴结外，右肺的大部分淋巴液都将进入右淋巴导管。

（3）左肺淋巴液引流　左肺上叶上部的集合淋巴管和肺淋巴结输出管注入左支气管肺淋巴结，再注入左气管支气管上淋巴结，或直接注入主动脉弓淋巴结和动脉韧带淋巴结。上叶下部淋巴管则注入左支气管肺淋巴结、气管支气管下淋巴结，少部分直接注入左气管支气管上淋巴结。左肺下叶的淋巴管多注入左支气管肺淋巴结，或直接注入气管支气管下淋巴结和左气管支气管上淋巴结。下叶底部的淋巴管则注入肺韧带淋巴结，后者将注入腰淋巴结。左肺上部和中部的一部分淋巴将经左气管支气管上淋巴结引流至左气管旁淋巴结，其输出管组成左支气管纵隔干，在左颈部汇入胸导管。在气管支气管下淋巴结处，左、右两肺的淋巴液相互汇合，左肺中下部的淋巴将引流至右气管支气管上淋巴结而进入右淋巴导管。

（4）淋巴液引流与肺癌转移的关系　肺癌发生后，癌细胞可进入淋巴管，随淋巴液引流转移至淋巴结。一般而言，由于右肺的大部分淋巴液都进入右侧淋巴管，因此，该侧肺癌也大都转移至右侧淋巴结。左肺上叶上部发生的肺癌也多发生同侧淋巴结转移；而左肺

中下部肺癌的淋巴转移就并非都位于同侧。由于左肺中下部淋巴管可注入气管支气管下淋巴结，而该组淋巴结是左、右肺淋巴管共同汇入的部位，因此两侧肺癌均可累及此组淋巴结。左肺中下部的肺癌癌细胞可经气管支气管下淋巴结的输出管，侵犯右侧气管支气管上淋巴结和气管旁淋巴结，导致左侧肺癌的右侧局部淋巴结转移。

另外，两侧肺下叶底部的淋巴引流也有特别之处。该处的集合淋巴管可直接或通过肺淋巴结注入位于肺韧带两层胸膜之间，左右肺静脉下方的肺韧带淋巴结。该淋巴结输出管可向下通过腹腔腰淋巴结注入乳糜池，或者通过食管旁淋巴结注入胸导管。因此，两肺下叶底部的肺癌可以经此途径向下侵犯至腹腔器官及腹膜后部位。

（李　智）

参 考 文 献

[1] 张朝佑. 人体解剖学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，1998
[2] Moore KL, Dalley Ⅱ AF. Clinically Oriented Anatomy. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 1999
[3] 徐恩多. 局部解剖学. 第4版. 北京：人民卫生出版社，1998
[4] 崔祥宾，王鸣岐，萨藤三. 实用肺脏病学. 上海：上海科学技术出版社，1991
[5] 郭春荣，吴翠环，吴人亮，等. 免疫组织化学方法在肺癌病理诊断中的应用. 同济医科大学学报，2000，29(1)：46～48
[6] Bernard A, Marchandise FX, Depelchin S, et al. Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage. Eur Respir J, 1992, 5(10): 1231～1238
[7] 贾心善. 实验性肺癌超微结构变化及组织发生的研究. 中华病理学杂志，1987，16：199
[8] Kelly DE, Wood RL, Enders AC. Bailey's textbook of microscopic anatomy 18th edition. London: Williams & Wilkins, 1984
[9] Ross MH, Reith EJ. Histology: A Text and Atlas. New York: JB Lippincott Company, 1985
[10] 陈文彬，程德云. 呼吸系统疾病诊疗技术. 北京：人民卫生出版社，2000
[11] 刘执玉. 淋巴学. 北京：中国医药科技出版社，1996

第2章　肺癌的流行病学

肺癌(lung cancer)是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一，也是全世界目前发病率和死亡率最高的癌症。1996年在全世界发生的肺癌病例估计有130万，占全部新发生癌症的12.8%。近年来，世界上一些国家特别是工业发达国家，肺癌发病率呈逐渐增高的趋势，尤其是女性肺癌发病率增高的幅度更为明显。在美国，肺癌居癌症的首位，约占全部癌症死亡的28.6%，全死因死亡的7%[1]。我国在1990～1992年进行了26省、市恶性肿瘤死亡调查，对掌握肺癌的流行趋势积累了重要的资料[2,3]。在全国几个大城市中，如上海、天津、北京和广州等，肺癌死亡率已占恶性肿瘤之首，成为威胁我国人民健康最重要的恶性肿瘤之一[4]。

第1节　肺癌的流行特征

一、地区分布

1. 世界不同国家肺癌状况

肺癌的发病率和死亡率均存在明显的地理差异。多发地区依次为欧洲、俄罗斯、北美、加勒比、温带南美洲、澳大利亚/新西兰、西亚及东南亚，以及克罗地亚/玻利维亚。男性肺癌年龄标化发病率分布范围从2.5/10万(西非)到73.6/10万(北美)。说明肺癌标化发病率地区差异较大，最高和最低比值达29。欧美国家的肺癌死亡率较高，亚洲相对低发，发展中国家肺癌死亡率较低。美国的肺癌调整死亡率男女分别为57.2/10万和25.4/10万，我国则为29.7/10万和11.7/10万(见表2-1)。

表2-1　世界部分国家和地区肺癌死亡率统计

国家和地区	年份	男			女		
		死亡率	世调率	构成百分比	死亡率	世调率	构成百分比
中国内地	1990～1992	24.0	29.7	17.8	10.7	11.7	13.3
香港	1992	60.9	55.3	32.4	33.5	24.4	27.6
日本	1993	50.1	30.9	21.4	17.6	8.2	11.9
新加坡	1992	41.0	49.9	28.9	16.4	16.0	16.0
澳大利亚	1992	53.2	40.9	25.5	19.6	12.8	12.6
美国	1991	74.6	57.2	33.7	40.3	25.4	21.5
加拿大	1992	69.2	53.4	32.4	32.6	22.1	18.9
德国	1992	71.4	47.7	26.1	17.7	8.4	7.0
法国	1992	70.1	47.3	22.8	10.4	5.3	5.6
俄罗斯	1992	79.7	72.5	33.4	12.7	7.3	7.6
墨西哥	1992	8.5	15.7	18.3	3.8	5.9	7.2
毛里求斯	1993	11.1	15.6	19.1	3.2	3.6	5.8

注：资料来源：World Health Statistics Annual. 1994，B-4-B-396

2. 中国肺癌地区分布

（1）不同地区肺癌死亡率　20 世纪 90 年代的恶性肿瘤抽样调查显示，中国肺癌的粗死亡率是17.54/10 万，其中男性为24.3/10 万，女性为10.66/10 万。全国各地肺癌死亡率有所不同，肺癌死亡率范围在7.84/10 万（甘肃）～43.58/10 万（上海），见图2-1。女性为3.54/10 万（海南）～31.33/10 万（天津）。

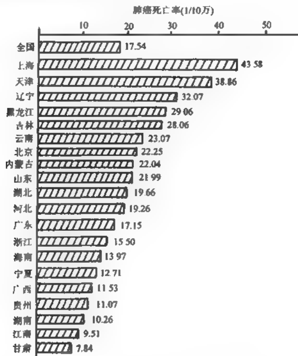


图 2-1　1990～1992 年部分省（市）肺癌死亡率（1/10 万）[5]

肺癌死亡率在我国地理位置上有由东北向南、由东向西逐步下降的趋势。

（2）肺癌城乡分布　1994 年，全国恶性肿瘤死亡率抽样调查显示：肺癌的城乡差异明显。城市居民中肺癌死亡率为35.36/10 万，农村地区15.83/10 万，城市肺癌死亡率显著高于农村。城市与农村肺癌死亡率之比为2.23∶1。据1990～1992 年中国城乡肺癌死亡情况调查结果，按性别统计：城市男性肺癌死亡率是38.1/10 万，而农村为19.1/10 万；城市女性肺癌死亡率为16.2/10 万，农村为8.8/10 万。无论男女，肺癌死亡率城乡均有明显的不同[2,3,5]。见表2-2。

（3）肺癌高发死亡地区　1990～1992 年全国恶性肿瘤抽样调查中，男女合计肺癌死亡率最高的3 个点是重庆市市中区58.74/10 万，广州市荔湾区58.21/10 万和云南省个旧市52.50/10 万。肺癌死亡率较高地区基本分布在上海、天津、东北、北京、内蒙古、山东、江苏、四川、广东等省和城市中。

表2-2 1990～1992年中国城乡肺癌死亡率(1/10万)情况比较[2,5]

		死亡率	调整率	世调率	构成百分比	位次
城市	男	38.08	31.85	43.42	27.22	1
	女	16.16	12.14	16.35	19.40	1
	合计	27.50	21.76	29.45	24.43	1
农村	男	19.07	18.05	24.30	14.32	4
	女	8.75	7.44	9.94	11.09	4
	合计	14.05	12.63	16.91	13.14	4

二、时间分布

肺癌在时间分布上的主要特征是其发病率及死亡率有不断增长的趋势。表2-3显示1953～1987年美国白人和非白人肺癌标化死亡率(1/10万)。女性肺癌死亡率的增加幅度，无论白人和非白人，均大于男性。

表2-3 1953～1987年美国白人和非白人肺癌标化死亡率(1/10万)比较

		1953～1957	1958～1962	1963～1967	1968～1972	1973～1977	1978～1982	1983～1987
白人	男	25.8	31.9	38.5	46.3	51.2	54.7	55.3
	女	4.1	4.7	6.2	9.4	12.9	17.3	21.5
非白人	男	22.8	31.3	41.6	53.6	62.2	68.3	68.8
	女	4.2	5.0	6.6	9.7	12.7	16.3	19.3

注：资料来自国际癌症防治联合会(UICC)1953～1957年至1983～1987年33个国家各性别、年龄癌症死亡率(1992)[6]

20年来，我国肺癌死亡率男女性别均有大幅度上升，1973～1992年肺癌死亡率分别增长为：男158.94%，女122.55%。从表2-4中可见，肺癌死亡率在1973～1992年比所有癌肿死亡率的增长都明显。

从发病率来说，如上海市区男女性肺癌调整发病率已由1972年～1974年的51.0/10万和18.5/10万上升至1982～1984年的57.1/10万和18.9/10万。

为了解澳门地区肺癌死亡率增减趋势，将前5年时期(1988～1992年)和后5年时期(1993～1997年)作一比较[7]，结果前组年均死亡率为21.8/10万(男31.0/10万，女13.2/10万)，后组年均死亡率为21.5/10万(男27.6/10万，女16.0/10万)。两个时期比较无统计学意义($P>0.05$)。然而，后5年时期女性肺癌死亡率比前5年时期增长21.2%，这是应该引起重视的。

目前，世界各国肺癌发病率和死亡率均维持或上升在一个较高水平，特别以发展中国家增幅为显著。

表2-4　中国抽样地区居民恶性肿瘤死亡率(1/10万)及其变化趋势[2]

	1973～1975年			1990～1992年			1970～1992年		
	男	女	合计	男	女	合计	男	女	合计
死亡率的变化									
恶性肿瘤计	96.31	70.43	83.65	134.91	80.04	108.26	40.08	13.64	29.42
胃肿瘤	25.12	13.72	19.54	32.84	17.02	25.16	30.73	24.05	28.76
食管肿瘤	23.24	14.11	18.83	22.14	12.34	17.38	−5.14	−12.54	−7.70
肝肿瘤	17.60	7.26	12.54	29.01	11.31	20.37	64.83	54.41	62.44
肺肿瘤*	9.28	4.79	7.09	24.03	10.66	17.54	158.94	122.55	147.39
子宫颈肿瘤		10.70	5.23		3.89	1.89		−63.64	−63.86
结直肠肛门肿瘤	4.85	4.33	4.60	5.76	4.82	5.30	18.76	11.32	15.22
白血病	3.00	2.42	2.72	3.96	3.30	3.64	32.00	36.36	33.82
鼻咽肿瘤	2.94	1.67	2.32	2.34	1.10	1.74	−20.41	−34.13	−25.00
女性乳房肿瘤		3.37	1.65		3.53	1.72		4.75	4.24
调整死亡率的变化									
恶性肿瘤计	103.14	67.27	84.58	123.57	66.30	94.36	19.81	−1.44	11.56
胃肿瘤	27.14	12.98	19.79	30.12	13.80	21.76	10.98	6.32	9.95
食管肿瘤	25.50	13.30	19.09	20.35	10.01	15.02	−20.20	−24.74	−21.32
肝肿瘤	18.30	6.99	12.63	26.14	9.36	17.83	42.84	33.91	41.17
肺肿瘤*	9.94	4.59	7.17	21.96	8.74	15.19	120.93	90.41	111.85
子宫颈肿瘤		10.28	5.29		3.25	1.64		−68.39	−69.00
结直肠肛门肿瘤	5.30	4.11	4.67	5.29	3.86	4.54	−0.19	−6.08	−2.78
白血病	3.00	2.41	2.71	3.89	3.18	3.53	29.67	31.95	30.26
鼻咽肿瘤	3.07	1.62	2.34	2.11	0.93	1.53	−31.27	−42.59	−34.62
女性乳房肿瘤		3.24	1.66		2.99	1.49		−7.72	−10.24

* 肺癌死亡率在1973～1992年比所有癌肿死亡率的增长都明显

三、人群分布

1. 性别

几乎所有国家男性肺癌发病率和死亡率均高于女性。统计资料中，肺癌男女性别比例：法国为6.73∶1，俄罗斯为6.28∶1，德国为4.03∶1，美国为1.85∶1。我国肺癌男女性别比例为2.24∶1。男性肺癌死亡率上升早，速度快，幅度大。近几年来发达国家中女性肺癌明显增加，而且增加速度比男性快，致使其性别比例有所下降。

2. 年龄

肺癌发病率和死亡率随年龄而上升[7]，10岁前罕见，40岁前迅速上升，70岁左右达高峰，主要死亡年龄为35～69岁，随后有所下降。各年龄组均呈男高女低趋势。

中国肺癌男性和女性年龄组死亡率均是由小到大，逐步上升。男性各年龄组肺癌死亡

率无论上升速度和幅度均大于女性。从1990～1992年我国调查资料表明：年龄愈大，肺癌死亡率越高；到70岁后，肺癌死亡率持续在一定的水平。见表2-5。

表2-5 1990～1992年中国肺癌性别年龄组死亡率(1/10万)[5]

年龄组	男	女	小计	性别比例
总计	24.1	10.7	17.5	2.3
0～1		0.0	0.0	
5～		0.0	0.0	
10～	0.1	0.0	0.0	
15～	0.3	0.1	0.2	
20～	0.7	0.4	0.6	1.7
25～	1.4	1.1	1.2	1.3
30～	2.8	1.7	2.3	1.6
35～	5.9	3.7	4.8	1.6
40～	12.6	6.5	9.7	1.9
45～	23.0	12.2	17.9	1.9
50～	45.4	21.2	33.8	2.1
55～	85.1	34.0	60.5	2.5
60～	148.4	51.4	101.2	2.9
65～	189.5	70.0	128.9	2.7
70～	244.8	87.2	160.5	2.8
75～	246.8	89.8	157.2	2.8
80～	226.1	95.7	144.9	2.4
≥85	212.2	89.4	127.6	2.4

3. 种族和民族

多项遗传流行病学研究显示肺癌具有遗传倾向[8,9]。Amos[10]等认为这是由于人群中大部分肺癌是由那些高频率的微小基因所致，这也是肺癌易感性具有个体差异的原因。

肺癌发病率和死亡率在种族、民族分布上有不同。女性肺癌中，华人妇女较非华人妇女多见。如王志瑾等调查资料表明：女性澳大利亚人肺癌标化死亡率为11.35/10万；而女性澳大利亚华人肺癌标化死亡率为17.38/10万。两者差异有显著意义。新加坡是多民族国家，各民族的肺癌发病率极不相同，华人肺癌发病率较马来人高。

4. 职业

长期接触呼吸道致癌剂如矽尘、锡尘等，患肺癌危险性增高。如云南个旧锡矿、广西栗木矿、湖南香花岭锡矿、山东淄博陶瓷厂等矿工，肺癌死亡率高于当地一般居民。

第2节　引起肺癌的危险因素

一、外源性致病因素

1. 吸烟

吸烟是肺癌病因中最重要的因素，有人估计约85%由环境因素引起的肺癌是因吸烟而起的。吸烟者肺癌死亡数约为不吸烟者的10倍以上。吸烟量与肺癌间有剂量反应关系，戒烟后可以减少肺癌发生的危险性。吸烟与肺癌危险度的关系与烟草种类、开始吸烟年龄、吸烟年限和吸烟量有关。Peto[11]等对英国自1950年以来全国吸烟、戒烟与肺癌流行趋势，以及1950年、1990年两项大样本病例对照研究结果进行了比较，结果显示英国中年早期男性吸烟率1990年比1950年减少了一半，而35～45岁年龄组肺癌的死亡率下降更迅速，说明持续吸烟者中危险因素有所减少。无论男性或女性，1990年时戒烟者的肺癌死亡率较持续吸烟者明显下降，随着停止吸烟时间的延长，下降幅度增大。如果戒烟者持续不吸烟，1990年肺癌死亡总数减少50%，在60岁、50岁、40岁或30岁停止吸烟的男性，到75岁时肺癌累积危险度分别为10%、6%、3%和2%。因此，吸烟者即使到中年戒烟，也会减少以后患肺癌的危险，中年以前戒烟可减少90%以上归因于烟草的危险。

不同烟草类别中以长期吸香烟最为危险。香烟在点燃过程中局部温度可高达900～1000℃，从而发生一系列的热分解和热合成化学反应，形成近4000种新的化学物质，其中绝大部分对人体有害。危害最大的是尼古丁（烟碱）、一氧化碳和烟焦油。烟焦油是致肺癌的元凶。烟焦油含有以多环芳烃和亚硝胺为主的多种致癌物及酚类促癌物。

香烟含有的一些致癌物质可直接攻击DNA，引起基因损伤；另一些致癌物，如多环芳烃类和亚硝胺类化合物，则需要代谢激活后才能损伤DNA。CYPZEI基因可激活香烟特有的亚硝胺等致癌物，可能涉及吸烟引起的肺癌变过程[12]。

吸烟不但危害吸烟者本人健康，由于污染了室内环境，还危害不吸烟者身体健康。在日本曾进行一项14年前瞻性队列研究，结果发现：重度吸烟者的非吸烟妻子患肺癌的危险性较高，而且存在剂量反应关系。据报道，吸一支香烟，主流烟中的强致癌物*N*-二甲基亚硝胺为4.1～31.1μg，而侧流烟中却为597～735μg。Blot等将世界上10多宗有关被动吸烟的研究资料综合讨论，指出：非吸烟者的妻子因丈夫吸烟而患肺癌的危险性增加30%［相对危险度（RR）=1.30］，丈夫重度吸烟时RR值达1.70。

2. 空气污染

城市空气污染主要来源于机动车辆废气、采暖及工业燃烧废物等。从污染大气中，已查明的致癌物有多环芳烃、脂肪族巯基化合物和一些镍化合物等。1994年我国部分县、市恶性肿瘤死亡抽样调查结果显示：大城市居民肺癌死亡率为39.10/10万，而中小城市和农村分别为22.06/10万和15.83/10万。说明了城市污染与肺癌发生的关系。

室内局部污染主要指的是：环境烟草烟雾、室内用生活燃料和烹调时油烟所致的污染[13]。如宣威农民家庭所用的3种燃料（烟煤、无烟煤和木柴）中，烟煤燃烧物中含有大量以苯并(a)芘［benzo(a) pyrene，B(a)P］为代表的致癌性多环芳烃（polycyclic aromatic

hydrocarbon,PAH)类化合物,且具有致突变性、致癌性较强等特性。当地妇女习惯在室内燃烧烟煤取暖和烹调食物等,在20世纪70年代宣威县女性肺癌调整死亡率曾高达33.3/10万。Ying-Chin等[13]研究菜油和豆油高温加热后的凝聚物均有致突变性,烹调时的油烟可使空气中苯并芘明显升高。上海市对女性肺癌的病例对照研究发现,烹调时室内烟雾弥漫的女性肺癌危险度比室内无或少烟雾的女性高约60%。

3. 职业因素

长期接触或大量吸入放射性物质,如铀[14]、镭及其衍生物氡等[15,16],长期接触煤气[17]、含放射性的金属矿及微波辐射等,均可诱发肺癌。挪威学者Tor Erik Danielson等发现焊接工人肺癌发病率较其他工人高[18]。职业性短期接触二氧化硅[19](硅石)、无机砷、石棉、铬、镍、煤焦、焦油、芥子气、二氯甲醚、氯甲甲醚等,均可使肺癌发病率增高[4]。

4. 感染因素和其他

关于感染因素与肺癌的关系,近年来有作者采用PCR方法在肺鳞癌和腺癌组织中检测到人类乳头状瘤病毒(HPV)基因的存在,提示HPV感染与肺癌之间存在一定的相关性;也有作者发现人类免疫缺陷病毒(HIV)感染与肺癌发生也有关系;另外,有作者采用原位杂交和免疫组化方法发现肺淋巴上皮瘤样癌中有EB病毒基因及其编码产物的存在,提示EB病毒感染与这种特殊类型肺癌的发生有一定关系。其他因素,如营养不良,缺乏蔬菜、水果的摄入[20,21]等,可能与肺癌的发生有一定关系。

二、内源性因素

1. 遗传因素

人类大多数肿瘤是由环境因素引起的,但仍有少部分与内在因素如遗传因素也有关。1987年,Sellers等以患者的配偶及其亲属为对照组,详细比较了两组家族一级亲属的肺癌发病情况,结果发现,肺癌患者一级亲属患肺癌的危险性是对照组亲属患肺癌危险性的2.4倍,表明肺癌的发生与遗传因素有关。Goffman等对具有呼吸道癌症家族聚集性的两个家族(A家族和B家族)进行了研究,两个家族(特别是A家族)对肺癌具有明显的遗传易感性,且提示属于常染色体的显性遗传;进一步作染色体分析,发现存在t(13,14)染色体的平衡易位。

近年来,由于分子生物学技术的发展,人们发现肺癌中存在普遍的基因异常事件,主要表现为癌基因的激活,如myc基因扩增和K-ras基因点突变,抑癌基因的失活,如p53基因点突变和Rb基因缺失;还有一些染色体异常,如3p缺失等分子事件。这些基因改变是否由于环境因素或(和)遗传因素所致,尚未定论。这是一个很值得研究的重要科学问题。

2. 内分泌及免疫因素

肺癌的组织学类型分布存在明显的性别差异,如肺鳞癌多见于男性,而腺癌则多见于女性,是否由于男女内分泌激素的不同而影响肺癌的发生及组织学类型?有研究发现,女性肺癌特别是肺腺癌细胞中存在雌激素和孕酮的受体。上海肿瘤研究所的研究显示,女性

患者肺癌危险性随月经周期缩短而增加。在绝经期的非吸烟妇女中，肺癌的危险度随绝经年龄的推迟而增加。女性患肺癌的危险性还与异常分娩次数有关。以上这些结果说明内分泌改变与肺癌的发生有一定的关系。

机体的免疫功能异常与肺癌的发生也有一定的关系。研究发现硬皮病的患者易发生肺癌。瑞典学者 Johan Askling 等发现肺结节病与肺癌发生有关[22]。

3. 其他因素

一些肺部既往疾病，如肺结核、慢性支气管炎、肺气肿、哮喘、肺炎和特发性肺间质性纤维化等，与肺癌的发生也有一定的关系。另外，心理、精神因素对肺癌发生的影响亦越来越受到人们重视。

第3节　肺癌的预防

1. 控制吸烟

吸烟是肺癌最主要的危险因素[23~27]。吸烟者要主动戒烟，尤其青少年更不宜吸烟。在人群中宣传吸烟的危害性。应行政立法，如禁止公共场所吸烟、禁止做香烟广告，提高烟税和香烟售价，禁止售烟给未成年人等。

2. 改善室内外环境

接触有致肺癌因子气体者，除加强通风设备外，要戴防毒面罩进行操作。烹调时选择合适的油类，加强室内抽风，预防吸入有害气体。

3. 其他措施

要预防慢性肺部疾患，早期诊断和治疗患者。原有慢性支气管炎、肺结核等患者，需坚持治疗。平时注意加强身体锻炼，多参加户外活动，适当注意增加营养，包括含优质蛋白质、维生素 A、叶酸和维生素 B_{12} 等食物的摄入。

（王志强）

参　考　文　献

[1] Shields PG, Harris CC. Cancer risk and low-penetrance susceptibility genes in gene environment interaction. J Clin Oncol, 2000, 18(11): 2309~2315

[2] 李连弟，鲁凤珠，张思维，等. 中国恶性肿瘤死亡率20年变化趋势和近期预测分析. 中华肿瘤杂志，1997，19(1)：3~9

[3] 李连弟，张思维，鲁凤珠，等. 中国恶性肿瘤死亡谱及分类构成特征研究. 中华肿瘤杂志，1997，19(5)：323~328

[4] 李立明. 流行病学. 第4版. 北京：人民卫生出版社，1999

[5] 伍学强，胡天勇，常乐军，等. 肺癌防治新进展. 郑州：河南医科大学出版社，1998

[6] Aoki K, Kuthara M, Hayakawa N, et al. Death rates for malignant neoplasms for selected sites by sex and five year age group in 33 countries 1953~1957 to 1983~1987. UICC, 1992, 342~343

[7] 吴怀申，李安定，Vieira O，等. 澳门地区肺癌防治概况. 中华肿瘤杂志，2000，22(1)：83~84

[8] Sellers TA, Elston RC, Roth Schild H, et al. Familiar risk of cancer among randomly selected cancer

probands. Genet Epidemiol, 1988, 5:381～392

[9] Yang P, Schwarts AG. Genetic epidemiology of Cancer Ⅱ control segregation analysis of families of non smoking lung cancer probands. Genet Epidemiol, 1993, 10:344

[10] Amos CI, Caporaso NE, Western A, et al. Host factors in lung cancer: a review of interdisciplinary studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1992, 1:505～513

[11] Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation and lung cancer in UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ, 2000, 321:323～329

[12] 李之山,谭文,邵康,等. 中国人肺癌易患性与CYP2E1基因多型性相关. 中华肿瘤杂志,2000,22(1):5～7

[13] Ying Chin KO, Li Shu-Chuan Cheng, Chien-Hung Lee, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. Am J Epidemiol, 2000, 151(2):140～146

[14] Gilliland FD, Hunt WC, Pardilla M, et al. Uranium mining and lung cancer among Navajo men in New Mexico and Arizona, 1969 to 1993. J Occup Environ Med, 2000, 42(3):278～283

[15] Cohen BL. Testing a BEIR Ⅵ suggestion for explaining the lung cancer vs. radon relationship for USA counties. Health Phys, 2000, 78(5):522～527

[16] Gerken M, Kreienbrock L, Wellmann J, et al. Models for retrospective quantification of indoor radon eposure in case-control studies. Health Phys, 2000, 78(3):268～278

[17] Blot WJ, Fryzek JP, Henderson BE, et al. A cohort mortality study among gas generator utility workers. J Occup Environ Med, 2000, 42(2): 194～199

[18] Danielson TE, Langard S, Andersen A. Incidence of cancer among welders and other shipyard workers with information on previous work history. J Occup Environ Med, 2000, 42(1):101～109

[19] Hohifeld IB, Mohner M, Pohlabeln H, et al. Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. Am J Epidemiol, 2000, 151(4):384～395

[20] Koo LC. Dietary habits and lung cancer risk among Chinese females in Hong Kong who never smoked. Nutr Cancer, 1988, 11:155～172

[21] 陈君石,闻芝梅. 食物营养与癌症预防. 上海:上海医科大学出版社,1999

[22] Askling J, Grunewald J, Eklund A, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis. Am J respir Crit Care Med, 1999, 160:1668～1672

[23] Mackay JL. The fight against tobacoo in developing countries. Tuber Lung Dis, 1994, 75:8～24

[24] Koo LC, Ho JH, Lee N. An analysis of some risk factors for lung cancer in Hong Kong. Int J Cancer, 1985, 35:149～155

[25] Koo LC, Ho JH. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers. Int J Epidemiol, 1990, 19 (Suppl. 1):S14～23

[26] Koo LC, Ho JH, Saw D. Measurements of passive smoking and estimates of lung cancer risk among non smoking Chinese females. Int J Cancer, 1987, 39:162～169

[27] Shimizu H, Wu AH, Koo LC, et al. Lung cancer in women living in the Pacific Basin Area. Natl cancer Inst Monogr, 1985, 69:197～201

第3章　肺癌病理学

肺癌病理学包括组织病理学、细胞病理学、超微结构病理学和分子病理学，是从不同层面研究肺癌的组织结构和生物学特性，为肺癌的诊断、治疗和预后提供依据。

第1节　肺癌的大体类型

肺癌可发生于两肺的任何一叶，右肺多于左肺，上叶多于下叶，而右肺中叶少见。

（一）主要类型

肺癌的大体类型（即肉眼形态）根据肿瘤发生的部位，经典地分为中央型、周围型和弥漫型。尚有罕见的胸膜型。

1. 中央型肺癌

中央型（centre type）肺癌又称为肺门型（hilar type）肺癌。肿瘤发生于主支气管、叶支气管和段以上支气管。肿瘤可沿支气管壁蔓延及破坏支气管壁，浸润支气管周围肺组织，发生肺门淋巴结、支气管旁淋巴结，甚至纵隔淋巴结转移，肿大淋巴结与原发灶形成巨大肿块，故又称为肺门巨块型（彩图3-1*）。肿物切面见坏死出血，有时可见小空洞形成。病灶远端的肺组织常伴阻塞性肺炎。

中央型早期根据肿瘤形态和生长方式，又可分为两个亚型：

(1) 管内型　　肿瘤局限于支气管内，沿支气管黏膜蔓延，支气管黏膜增厚；肿瘤呈颗粒状、乳头状或呈息肉状（彩图3-2）突向管腔，支气管壁虽有浸润，尚保持完整。由于纤支镜的应用，这类早期病变的发现明显增多。

(2) 管壁浸润型　　可能是管内型扩展，病变处支气管管壁明显增厚，主要特征是癌组织破坏支气管侵入周围肺组织，在肿瘤切面上仍能清楚地辨认支气管，病变范围不超过2cm，肺门等处的淋巴结未发生转移。

中央型肺癌，2/3属于鳞状细胞癌。据我们的材料，占53.56%[1]。早期出现临床症状，如咳嗽、血丝痰，但往往被忽视。当出现胸痛、声嘶等症状时，肿瘤已侵犯周围淋巴结和纵隔，形成巨大的结节或肿块，失去外科治疗的机会。

2. 周围型肺癌

周围型（peripheral type）肺癌起源于段以下的小支气管。肿块位于肺外围，胸膜下。多

---

* 本章的病理彩图均安排在书后。

为单结节，亦可为多结节。切面肿瘤结节与周围肺组织分界较清，灰白色伴坏死出血，肿瘤较大时坏死尤为明显，偶然可见受累的支气管（彩图3-3，3-4）。

根据肿瘤体积大小，周围性肺癌又可分为球型和块型。

（1）球型　体积一般较小，最大径不超过3cm，与周围肺组织分界清楚，与支气管关系不明确，肿物边缘有时可呈分叶状。

（2）块型　肿块较大，最大径超过了3cm，形状不规则，亦可见程度不同的坏死，瘤块与周围肺组织有时分界不清。

周围型肺癌早期多无明显症状，不少病例是偶然或体检时发现的。容易侵犯胸膜，引起胸痛和恶性胸腔积液。多见于女性，多属腺癌。

3. 弥漫型肺癌

弥漫型（diffuse type）肺癌多发生于细支气管或肺泡，可累及两肺。肿瘤占据大叶的大部分或整个大叶，弥漫浸润，似大叶性肺炎灰色肝样变期，故又称为肺炎型（pneumonic type）（彩图3-5，3-6）；少数病例瘤组织呈无数弥漫分布的小结节（彩图3-7），累及双肺。病变发展较慢，临床上易误诊为肺间质纤维化或间质性肺炎。

本型大多数属于细支气管肺泡细胞癌。我们有一尸解病例，男性，84岁。持续咳嗽一年余，间有哮喘样症状。近半年出现皮疹，由下肢累及全身，呈淡红色斑丘疹，用抗过敏软膏涂抹可好转。体温37～38℃，呼吸急促，心跳较快，血压正常。X线示两肺间质及实质性浸润。临床诊断为肺炎、皮肤多形性红斑。尸解双肺无明显缩小，胸膜有轻度粘连。切面双肺各叶可见散在性小实变灶，灰白、灰黄色，绿豆大小，圆或类圆形，分界不清，以左肺下叶和右肺中、下叶外侧病灶密集。病灶切片：癌细胞立方形、矮柱状，黏液分泌不明显；癌细胞沿气道扩展；肺泡壁结构保存，有小灶性癌组织浸润间质。病灶间肺泡壁纤维组织轻度增生。各级淋巴结未见转移。病理诊断为细支气管肺泡癌伴微小浸润，合并皮肤多形性红斑。

在肺癌中央型、周围型和弥漫型中，以前两者多见，弥漫型少见。一般资料，中央型占60%～70%，周围型占30%～40%，弥漫型占2%～5%。这是以尸解材料为根据。而在外科送检标本中，中央型占25.4%，周围型占74.3%，弥漫型占0.2%。这种统计资料来源的不同，出现大体类型的差异，可能缘于中央型肺癌发生部位的特点，癌组织容易侵犯纵隔主要器官，如大血管、大神经和心脏，而失去手术治疗机会；而周围型肺癌，只要不产生胸膜腔播散，便存在外科手术切除的机会。因此，外科送检标本中，以周围型比例较高。尸解病例，大多数因失去外科切除治疗机会，而死于终末期癌，故尸解病例多为中央型肺癌患者。

4. 胸膜型肺癌

胸膜型（pleural type）肺癌最为罕见。原发瘤可能起源于细支气管，体积小，不易发现。癌组织广泛浸润胸膜，引起脏层和壁层胸膜广泛粘连、融合，受累胸膜可厚达1～2cm（彩图3-8）。本型多数为低分化腺癌。

胸膜型肺癌的诊断有相当难度。不但临床诊断不易，病理诊断也很棘手。大体特征与慢性感染性胸膜炎、转移癌和胸膜间皮瘤难以区别，最后确诊有赖于组织学和免疫组化检测。

（二）其他类型

肺癌大体类型除上所述外，尚有瘢痕癌和胶样癌。

1. 肺瘢痕癌

肺瘢痕癌（cicatricial carcinoma）继发于肺瘢痕的基础上。多位于肺尖部，靠近胸膜，病灶处胸膜常增厚或皱缩。肿物一般较小，最大径很少超过3cm；切面灰色、质硬，与周围肺组织分界不清，病灶多杂有炭尘，瘢痕组织呈放射状，偶见不规则的小结节，坏死不常见（彩图3-9）。

引起肺瘢痕癌的基础病变，最常见的为肺结核，也可见于矽肺、肺梗死灶、慢性肺炎，亦有作者报告发生于火器伤后的瘢痕组织[2]。

肺瘢痕癌一般发展较慢，手术切除预后好。其组织学类型绝大多数为腺癌。

2. 肺胶样癌

肺胶样癌（colloid carcinoma）是肺癌大体特殊类型。多发生于肺外周，边缘不清，半透明，胶胨样，其肉眼特征与乳腺和胃的胶样癌相似。由于腺癌细胞产生黏液，充填于癌细胞内和堆积于癌细胞间。本型癌组织侵袭力较低，手术切除预后较好。

（熊　敏）

第2节　肺癌组织学类型和分级

肺癌组织学分类，主要根据世界卫生组织（WHO）分类原则，已被国内外病理学家和肿瘤学家普遍采用。但随着生物学技术的发展，临床病理研究的深化，经验和资料的积累，WHO对肺癌组织学分类，不断补充和调整。前后共有三次组织学分类，分别为1967年、1981年和1999年。现将WHO的1981年和1999年肺癌组织学分类介绍如下。

一、WHO肺癌组织学分类

1. WHO（1981年）肺癌组织学分类[4]

（1）鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma）

变异型（variants）：梭形细胞癌（spindle cell variant）。

（2）小细胞癌（small cell carcinoma）

1）燕麦细胞癌（oat cell carcinoma）。

2）中间细胞型（intermediate cell type）。

3）复合性燕麦细胞癌（combined oat cell carcinoma）。

（3）腺癌（adenocarcinoma）

1）腺泡性（acinar）。

2）乳头状（papillary）。

3）细支气管肺泡癌（bronchioloalveolar carcinoma）。

4）实性腺癌伴黏液形成(solid carcinoma with mucin formation)。

(4) 大细胞癌(large cell carcinoma)

变异型(variants)：

1）巨细胞癌(giant cell carcinoma)。

2）透明细胞癌(clear cell carcinoma)。

(5) 腺鳞癌(adenosquamous carcinoma)

(6) 类癌(carcinoid tumour)

(7) 支气管腺癌(bronchial gland carcinoma)

1）腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)。

2）黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma)。

3）其他。

(8) 其他

2. WHO(1999年)肺癌组织学分类[8]

恶性(malignant)

(1) 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)

变异型(variants)：

1）乳头状(papillary)。

2）透明细胞(clear cell)。

3）小细胞(small cell)。

4）基底细胞样(basaloid)。

(2) 小细胞癌(small cell carcinoma)

变异型(variants)：复合性小细胞癌(combined small cell carcinoma)。

(3) 腺癌(adenocarcinoma)

1）腺泡性(acinar)。

2）乳头状(papillary)。

3）细支气管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma)：

A. 非黏液性(non-mucinous)。

B. 黏液性(mucinous)。

C. 混合性黏液性及非黏液性或未定细胞型(mixed mucinous and non-mucinous or indeterminate cell type)。

4）实性腺癌伴黏液形成(solid adenocarcinoma with mucin)。

5）腺癌伴混合性亚型(adenocaroinoma with mixed subtypes)。

变异型(variants)：

1）高分化胎儿性腺癌(well differentiated fetal adenocarcinoma)。

2）黏液性("胶样")腺癌[mucinous ("colloid")adenocarcinoma]。

3）黏液性囊腺癌(mucinous cystadenocarcinoma)。

4）印戒细胞腺癌(signet ring adenocarcinoma)。

5）透明细胞腺癌(clear cell adenocarcinoma)。

(4) 大细胞癌(large cell carcinoma)

变异型(variants):

1) 大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma):复合性大细胞神经内分泌癌(combined large cell neuroendocrine carcinoma)。

2) 基底细胞样癌(basaloid carcinoma)。

3) 淋巴上皮瘤样癌(lymphoepitholioma like carcinoma)。

4) 透明细胞癌(clear cell carcinoma)。

5) 大细胞癌伴横纹肌样表型(large cell carcinoma with rhabdoid phenotype)。

(5) 腺鳞癌(adenosquamous carcinoma)

(6) 具有多形性、肉瘤样或肉瘤成分的癌(carcinoma with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements)

1) 具有梭形和(或)巨细胞的癌[carcinoma with spindle and (or) giant cells]:

A. 多形性癌(pleomorphic carcinoma)。

B. 梭形细胞癌(spindle cell carcinoma)。

C. 巨细胞癌(giant cell carcinoma)。

2) 癌肉瘤(carcinosarcoma)。

3) 肺母细胞瘤(pulmonary blastoma)。

4) 其他(other)。

(7) 类癌(carcinoid tumour)

1) 典型类癌(typical carcinoid)。

2) 不典型类癌(atypical carcinoid)。

(8) 涎腺型癌(carcinoma of salivary-gland type)

1) 黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma)。

2) 腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)。

3) 其他(other)。

(9) 未分类癌(unclassified carcinoma)

1999年,WHO的肺癌组织学分类增补了不少亚型和变异型,反映了多年来肺癌病理学研究的成果和临床资料的积累。新的分类应更贴近肺癌的本质。为了使我国肺癌的研究尽快地与国际接轨,为了有利于国际交流,应将1999年WHO肺癌组织学分类更快、广泛地应用于临床病理诊断,指引临床的治疗。

随着分子生物学技术的发展和提高、人类基因功能研究的深入、肺癌治疗方法多元化和改善、病人预后资料的积累,将会发现新的类型,对肺癌的本质会有新的认识。可以预言,在不久的将来,WHO新的、更全面、更准确、更合理的肺癌组织学分类会呈献给全世界的病理学家和肿瘤学家,指导临床实践。新的分类将使目前分类不甚合理和尚未能分类的肿瘤得到合理的位置;对细支气管肺泡腺癌和肺神经内分泌肿瘤的归属将会有新的认识和定位。

二、肺癌组织学类型

WHO最后两次肺癌组织学分类,皆显示每次新的分类总是比前次分类丰富和明确。

而肺癌基本组织学类型,包括鳞状细胞癌、小细胞癌、腺癌、大细胞癌、腺鳞癌、类癌和涎腺型癌,却是相同的。肺癌的临床治疗和预后亦主要与这些基本组织学类型相关。现根据1999年WHO肺癌组织学分类,重点介绍各组织学类型的病理组织学特点和鉴别诊断。

(一) 鳞状细胞癌

1. 鳞状细胞癌

肺鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)是肺(支气管)发生的恶性上皮性肿瘤,显示细胞角化和(或)细胞间桥。

肺鳞状细胞癌是肺癌最常见的组织学类型。近年来由于腺癌发病率上升,有文献报道鳞状细胞癌发病率退居第二位,占肺癌总数的25%～30%。而根据我们的资料,在8249例原发性肺癌,鳞状细胞癌占38.45%(3172/8249),比腺癌发病率(36.68%)略高。

肺鳞状细胞癌多见于中老年、男性、嗜烟者,其发生率与烟龄和每天吸烟量成正比,男性发生率约为女性的10～30倍。多起源于叶支气管、段支气管和亚段支气管,故肺鳞状细胞癌多属肺门中央型,周围型肺鳞状细胞癌约占鳞状细胞癌总数的10%～30%。肺鳞癌多数属于单发;但亦有多发性肺鳞癌,一般占肺鳞癌的0.2%～1.8%,有作者报告高达4.0%。肺鳞癌生长较腺癌快,但转移比腺癌晚。晚期鳞癌病例,发生肺门淋巴结和纵隔淋巴结转移,远处转移少见;但肺鳞癌可发生舌和阴茎转移[6,7],胸壁浸润可高达50%。

鳞癌预后比腺癌好,术后5年生存率一般平均为20%～25%。近年文献报道[8,9],肺鳞癌手术切除后,其5年生存率可高达44%～50%。影响预后的因素,主要为临床分期和肿瘤体积大小。Huwer等报告435例鳞癌患者,临床分期与5年生存率有明显相关性。见表3-1。

表3-1 肺鳞癌临床分期与预后关系

预后	Stage Ⅰ	Stage Ⅱ	Stage ⅢA
平均生存时间(年)	7.15	2.68	1.14
5年生存率(%)	60.8	31.6	13.4

肿瘤大小与预后相关。T_1、T_2患者预后比T_3好。T_1伴有纵隔淋巴结转移的患者比T_2、T_3而无淋巴结转移的患者预后好。

肿瘤细胞呈非整倍体(异倍体)的病人比二倍体的病人生存时间明显缩短。瘤细胞增殖指数高的病人其存活时间比增殖指数低的病人短。一般认为瘤细胞分化程度、瘤组织坏死、淋巴和血道浸润与预后无明显的相关。

肺鳞癌自然消退,亦有个案报道[10]。Geraads和Bonnamour曾报告1例。中年男性,纤支镜检查发现小的鳞状细胞癌,未经治疗,4年后纤支镜复查癌灶消失。

肺鳞状细胞癌肉眼上无特异性。肿物呈灰白色,坏死则呈灰黄色;瘤组织破坏支气管壁,浸润周围肺实质,或向腔内突起,受累支气管腔明显变狭窄;肿物与周围肺组织分界不清。较大的肿瘤,癌组织常坏死脱落,形成癌性空洞。空洞型肺癌中,有80%以上属于鳞癌,大细胞癌和腺癌占少数。周围型肺鳞癌比中央型肺鳞癌空洞形成更为常见。

肺鳞癌组织学特点与其他部位所见的鳞癌一致。其基本结构特点是癌巢具有分层结

构，即癌周细胞呈基底细胞样排列，而巢中央癌细胞分化比较成熟，胞浆丰富嗜酸似棘细胞。癌巢细胞具有程度不同的细胞角化、角化珠形成或伴有细胞间桥。根据癌细胞角化程度不同，经典型肺鳞癌分为高分化鳞癌、中分化鳞癌和低分化鳞癌。低分化鳞癌多见，高分化鳞癌少见，中分化鳞癌居于两者之间。中分化鳞癌和低分化鳞癌约占肺鳞癌的90%[1]。

（1）肺鳞状细胞癌不同分化程度的病理组织学特点

1）高分化鳞状细胞癌（well-differentiated）：本型少见，约占肺鳞状细胞癌总数的11%。其特点癌巢呈分层结构，外围似基底细胞，中央区细胞胞浆丰富似棘细胞（彩图3-10），癌细胞广泛角化，胞浆嗜酸，间质致密（彩图3-11），部分癌巢出现角化珠，癌细胞间桥清晰可见（彩图3-12）。

2）中等分化鳞癌（moderately differentiated）：在肺鳞癌中较多见，约占26%。主要特点，癌巢分层结构清楚，癌细胞角化易见，但不广泛，角化珠偶见或不典型，可见细胞间桥（彩图3-13，3-14）。

3）低分化鳞癌（poorly differentiated）：在肺鳞癌中最为多见，约占肺鳞癌63%。癌巢结构不清，仅少数癌巢呈分层结构，癌细胞角化和细胞间桥偶见（彩图3-15，3-16），核分裂活跃，较易见到癌组织坏死。

（2）肺鳞状细胞癌的鉴别诊断

1）低分化鳞癌与大细胞癌的主要鉴别点：①手术切除的标本，只要取材充分，低分化鳞癌总可以找到灶性的癌巢呈分层结构，而大细胞癌的癌巢弥漫，不呈鳞癌分化的形态结构；②大细胞癌的癌细胞异型性较低分化鳞癌更为明显，坏死更为常见。

2）低分化鳞癌与腺鳞癌的鉴别：肺鳞状细胞癌组织的HE切片，有时见少数癌细胞内黏液形成，但不妨碍鳞状细胞癌的诊断。主要根据是癌组织具有确定鳞状分化的形态特征，而含有的黏液癌细胞属于少数，故不能诊断为腺鳞癌。一般地说，诊断混合性癌其混合成分不能少于总体的10%。例如：诊断为腺鳞癌，癌组织中，腺癌或鳞癌成分占癌组织总量不少于10%；否则只能诊断为鳞癌或腺癌[5]。

（3）肺鳞癌的电镜特点和免疫组化

1）电镜特点：肺鳞癌的超微结构与其他部位或器官所发生的鳞癌的超微结构是一致的。最主要的特点是于细胞浆内出现张力原纤维（tonofibril）或张力微丝（tonofilament）。随着分化程度愈高，张力原纤维束愈丰富；癌细胞间出现发育程度不同的桥粒（desmosome）和连接。

2）免疫组化：在低分化鳞癌的诊断和鉴别上具有一定的意义。鳞癌细胞对细胞角蛋白（cytokeratin，CK）的表达是弥漫阳性。分化越高，阳性细胞愈多，着色愈强。阳性率为100%。对上皮细胞膜抗原（EMA）亦呈阳性表达。但阳性细胞数较少，着色强度较弱。对癌胚抗原（CEA）只有45.5%病例呈阳性[11]。鳞状细胞癌对神经内分泌抗体[神经元特异性烯醇化酶（NSE）、铬粒素（chromogranin）、突触素（synaptophysin）等]亦有52.9%～81%病例呈阳性反应[12,13]。在肺鳞癌组织中，大约有：50%～75% p53蛋白呈过表达；15%Rb蛋白缺失；80%肺鳞癌、表皮生长因子受体（EGF-R）呈过表达[5]。

2. 鳞癌变异型

肺鳞癌除具有上述经典的形态特征外，可发生形态结构上的变异，形成肺鳞癌的变异

型(variants)。包括下列类型:①乳头状型(papillary variant);②小细胞型(small cell variant);③基底细胞样型(basaloid variant);④透明细胞型(clear cell variant)。

乳头状型根据癌细胞分化程度的不同,分为高分化、中分化和低分化鳞状细胞乳头状癌。而后三种变异型则属于低分化鳞癌。

鳞癌的这些变异型在鳞癌组织中常以灶性形式出现。可以某一变异型单独出现,如乳头状型;也可以两种或两种以上变异型混合形式出现,如乳头状和基底细胞样型同时存在。在肺鳞癌组织中,以某一变异型作为癌组织主体,是不多见的。

(1) 乳头状鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma,papillary variant) 简称乳头状鳞癌。癌组织呈乳头状结构,乳头被覆层数不等,由分化程度不同的鳞状细胞组成;癌细胞具有鳞状分化的特点,如分层排列,有细胞角化和细胞间桥。

本型多见于大支气管近端;肿瘤呈外生性生长,乳头状或息肉状;支气管壁有时浸润不明显。只要癌细胞具有充分的异型性,即可诊断为乳头状鳞癌。癌组织呈乳头状结构,乳头被覆细胞层数多少不等;大多数癌细胞分化好,分层结构清晰;角化明显者相似于皮肤疣状癌(verrucous carcinoma)。但肺乳头状鳞癌,即使是高分化型,细胞角化可见,但大量的角化形成则罕见。所以肺疣状癌是非常罕见的,将其归属于肺高分化乳头状鳞癌(彩图3-17)。

肺乳头状鳞癌,根据癌组织结构和癌细胞分化程度,亦可分为高分化、中分化和低分化。对低分化和中分化乳头状鳞癌,由于细胞异型性明显,核分裂较多见,或伴有小灶性坏死,诊断上不会有太多困难。若为高分化乳头状鳞癌,外科切除的大体标本,多取材总可以找到恶性特征,做出诊断。如果是纤支镜取材的小标本,则必须谨慎!因为与支气管鳞状细胞乳头状瘤难以鉴别。

(2) 小细胞鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma , small cell variant) 简称为小细胞鳞癌。属于低分化鳞癌,癌细胞小,而具有鳞状细胞分化的特点。

1) 本型组织学特点:①癌细胞体积普遍较小,但仍具有非小细胞癌形态特征;②胞浆相对较丰富,癌细胞周界清;③核相对较大,核染色质呈颗粒状,部分癌细胞有显著核仁;④癌细胞可出现典型的细胞内角化或角化珠,细胞间桥。

这些灶性的癌细胞呈鳞状上皮分化的形态特征,是诊断本型的重要根据(彩图3-18)。

2) 肺小细胞鳞癌与复合型肺小细胞癌的鉴别诊断:因为复合型肺小细胞癌,可以是小细胞癌与鳞癌复合。如果标本来自纤支镜活检,标本小,不容易找到呈鳞状上皮分化的形态特征,则易与肺小细胞癌混淆。肺小细胞鳞癌与肺小细胞癌、复合型肺小细胞癌(即肺小细胞癌与鳞癌复合)的鉴别关键在于小细胞。注意小细胞的特点:肺小细胞鳞癌的小细胞,具有非小细胞癌的某些特点,细胞虽小,而胞浆相对丰富;细胞分界清晰;有细胞间桥;核染色质呈粗颗粒状、空泡状;部分癌细胞核仁明显。免疫组化神经内分泌标记,如NSE、铬粒素A(chromogranin A)、synaptophysin等阴性反应,或只有散在的癌细胞呈弱阳性(非小细胞癌神经内分泌分化免疫组化检测的阳性率可以很高,与肺小细胞癌的区别在于前者阳性细胞少,稀疏分散,且反应强度弱。所以要鉴别肺小细胞癌与肺非小细胞癌不能仅凭免疫组化神经内分泌检测,必须密切结合HE形态特征!)。电镜检查难于找到神经内分泌颗粒。这些发现有利于肺小细胞鳞癌的诊断[14]。

(3) 基底细胞样鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, basaloid variant) 简称基底细胞样鳞癌,属于肺低分化鳞癌,癌巢周边细胞核具有显著的栅栏状排列。

1）基底细胞样鳞癌的特点：①癌巢周边的细胞核呈典型栅栏状排列；癌细胞小，胞浆少，核浓染。②癌巢具有鳞状细胞分化的形态特点，显示癌巢分层结构、灶性癌巢中央的细胞，胞浆较丰富，癌细胞角化或(和)具有典型、不典型的角化珠形成，细胞出现间桥。③癌巢周边清楚伴明显纤维间质反应(彩图3-19)。④免疫组化：癌组织对低分子量细胞因子(CK)呈普遍弱阳性，阳性率可达84%(32/38例)；神经内分泌标记阳性率，NSE 28%，chromogranin 14%，强度较弱。

2）在组织结构上与基底细胞样大细胞癌的鉴别诊断：两者巢周的细胞呈栅栏状排列，有相似之处，主要鉴别点：①基底细胞样鳞癌的癌细胞具有鳞状分化的特点，在巢中央细胞出现程度不同的角化或出现角化珠；而基底细胞样大细胞癌的癌细胞缺乏鳞状分化的形态特征。②基底细胞样鳞癌癌巢一般较小，间质纤维反应很明显；而基底细胞样大细胞癌癌巢较大，间质纤维组织较少。③基底细胞样大细胞癌坏死较明显；而基底细胞样鳞癌坏死呈小灶性。

基底细胞样鳞癌预后较差，临床Ⅰ、Ⅱ期患者术后平均生存时间为22个月[15]。

(4) 透明细胞鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma，clear cell variant)　简称透明细胞鳞癌。属于低分化鳞状细胞癌，癌细胞胞浆丰富，水样透明，容易找到鳞癌分化的形态特征。透明细胞鳞癌，癌组织中透明的癌细胞为主体，间杂有鳞状细胞癌的形态特点。透明细胞胞浆丰富、清亮，核小而圆，核仁明显，极似植物细胞。鳞状细胞癌部分，癌组织呈分层结构，细胞分化程度不等，可见细胞内角化或细胞间桥。这是诊断透明细胞鳞癌的主要根据(彩图3-20)。

透明的癌细胞，电镜下表现为线粒体和粗面内质网肿胀；组织化学则证明含有丰富的糖原。

本型诊断时易引起混淆的主要有肺透明细胞癌和肾细胞癌。肺透明细胞癌是肺大细胞癌的变异型(variant)，透明的癌细胞两者相似。但肺透明细胞癌不具有鳞癌分化的形态特点，以此可以鉴别。

肾细胞癌透明细胞型发生肺转移时，形态上与肺透明细胞鳞癌相似。鉴别诊断时：①注意临床病史，肾细胞癌发生肺转移前，先有泌尿道的症状和体征，如血尿、患侧腰部疼痛不适；临床检查可发现肾的占位性病变。②肾透明细胞癌，除透明的癌细胞外，可发现数量不等的嗜酸粒细胞；癌巢间有丰富的毛细血管网。③癌组织不具鳞癌分化的形态特点。④免疫组化：肾细胞癌的癌细胞对波形蛋白(vimentin)可呈阳性反应。这些皆有助于肺透明细胞鳞癌与肾透明细胞癌的鉴别。

3. 周围型鳞状细胞癌

发生于肺外周的鳞状细胞癌，称为周围型鳞状细胞癌(peripheral squamous cell carcinoma)，简称为周围型鳞癌。

肺鳞状细胞癌，早年文献报道约80%位于肺门部(中央型)；而近期资料显示，发生于肺外周的鳞状细胞癌有增加趋势。1961年，Cappein等报告周围型肺鳞状细胞癌占所有肺鳞癌的15.6%(33/211)；1973年，Larsson报告周围型肺鳞癌占18.6%(43/231)；1983年，Huhti等的资料为36.2%(67/185)。周围型鳞癌占肺癌总数的7%～14%。

(1) 病理组织学特点与临床　周围型鳞癌，体积一般较小，但常常伴空洞形成。其

原因：第一，肿瘤组织产生大量角化物质。第二，肿瘤组织血供较差，产生缺血性坏死，坏死组织崩解液化而形成空腔；坏死累及肺膜时，肺膜发生破裂，内容物排出而出现空洞。

原发性肺癌伴空洞形成，不太少见。占原发性肺癌的12%～30%。Chaudhuri(1973年)报告632例原发性肺癌，其中100例伴空洞形成(15.8%)。其中82例属鳞癌，11例为大细胞癌，腺癌仅占7例。国内王二锡等(1988年)报告100例空洞性肺癌：占同期肺癌手术标本的17.6%；占同期鳞癌的20.53%，腺癌的15.2%；大细胞癌、小细胞癌和腺鳞癌则少见。在100例空洞性肺癌中，中央型77例(77%)，周围型23例(23%)。鳞癌62例，腺癌24例，其余14例属于其他组织学类型。空洞性肺癌：中央型多于周围型；鳞癌多于腺癌；其他类型肺癌极少见。所以，肺癌伴空洞形成，组织学类型绝大部分属于鳞癌。肺癌形成空洞的原因，可能包括如下因素：①癌组织大量角化物质形成，造成血供不足而引起瘤组织坏死，如周围型鳞癌；②癌组织浸润动脉或静脉，血栓形成，造成瘤组织缺血、坏死，这可能是大细胞癌和腺癌发生空洞的原因；③瘤组织阻塞支气管，合并感染，脓肿形成。

空洞性肺癌，术前临床误诊率高达56%。最常被误诊为肺结核空洞(46%)、肺脓肿(21%)、支气管源性囊肿(13%)和肺不张(20%)。

肺周围型鳞状细胞癌的发病年龄、性别、发生部位、肿物大小和组织结构，与中央型大致相同；但分化程度大多数属于中等分化的鳞癌。周围型与中央型相比较，亦有其特点：①临床症状较少，大多数无明显症状或仅有单一症状，如咳嗽、咯血或发热；②癌细胞核分裂数较少，约为中央型的50%；③癌组织浸润淋巴管和肺门淋巴结转移率远较中央型低；④癌组织浸润胸膜较中央型多见；⑤间质纤维反应增生和淋巴、浆细胞浸润，远比中央型明显；⑥周围型鳞癌癌性空洞形成较多见；⑦患者5年生存率，Joseph等[16]资料为：周围型38%，中央型为10.5%(本组资料，5年生存率偏低)。

综上所述，肺周围型鳞癌的特点为：①临床症状较少；②癌细胞分化较好，大多数属于中分化鳞癌(中央型鳞癌大多数属于低分化鳞癌)；③对淋巴管侵袭力较弱；④肺门淋巴结转移率较低；⑤5年生存率较高，故肺周围型鳞癌预后较好，可能与癌细胞分化较好和获得手术治疗的机会较多有关[16]。

(2) 周围型鳞癌与低分化实性腺癌和大细胞癌的鉴别诊断

1) 实性腺癌：实性腺癌多见于肺外周，不形成腺样结构，与周围型鳞癌有相似之处。但实性腺癌与周围型鳞癌相比较，有以下特点：①实性腺癌不呈分层结构；周围型鳞癌虽然不一定出现显著的细胞内角化，但癌组织呈分层结构，癌巢周似基底细胞呈栅栏状排列，中央区癌细胞似棘细胞。②实性腺癌，癌细胞分泌黏液易见；而周围型鳞癌癌细胞分泌黏液不见或偶见。③外科切除标本，周围型鳞癌空洞形成多见；而实性腺癌发生坏死，但少形成空洞。

2) 大细胞癌：大细胞癌中的基底细胞样型，亦可出现癌巢周细胞呈栅栏状排列，与周围型鳞癌相似。但基底细胞样大细胞癌与周围型鳞癌相比较，有以下特点：①基底细胞样大细胞癌，巢周细胞可呈栅栏状排列，但癌巢分层结构不明显；而周围型鳞癌，癌巢的分层结构明显。②基底细胞样大细胞癌癌细胞不显露鳞状细胞分化的形态特点；而周围型鳞癌巢中央细胞总可以找到角化，甚至大量角化形成。③基底细胞样大细胞癌核分裂指数高，平均70/10HPF；而周围型鳞癌核分裂指数较低，平均24/10HPF。④基底细胞样大细胞癌坏死易见，常呈大片状；而周围型鳞癌癌组织常呈小灶性坏死。⑤基底细胞样大细胞癌切

面坏死出血明显；而周围型鳞癌常见空洞形成。

（二）肺小细胞癌和复合性小细胞癌

1. 肺小细胞癌

肺小细胞癌(small cell lung cancer,SCLC)是肺(支气管)上皮发生的高度恶性、未分化、具有神经内分泌分化的癌。癌细胞小；胞浆少，细胞界限不清；核染色质呈微颗粒状，没有核仁或核仁不显著；核分裂多见。

肺小细胞癌是肺癌常见的组织学类型。其发生率各家报告不一，大致占肺癌的20%～25%。在我们两组材料中，其发生率也不同。在267例纤支镜活检材料中，肺小细胞癌占11.61%(31/267)[1]；在另一组材料，8249例(包括外科切除、纤支镜活检和尸体解剖)中，肺小细胞癌占16.09%(1328/8249)。由于资料来源不同，病理医师经验的差异，出现统计上的不一致是可以理解的。肺小细胞癌多见于中年人，亦见于青年，75%病人分布在50～70岁各年龄段。男性多于女性，从20世纪60年代，男女比例为19∶1，到90年代，女性发病率已稳步上升为21%～35%。性别发病率的变化，可能与男性吸烟人数减少有关。资料显示，肺小细胞癌的发生与吸烟密切相关。

肺小细胞癌属于高度恶性的具有神经内分泌分化的癌。临床发展迅速，广泛浸润和转移。临床过程一般不超过3个月。咳嗽是病人最常见的临床症状，约占75%病人；其次为胸痛(36%)；若合并支气管阻塞或胸腔积液，病人可出现呼吸困难(20%～35%)；约10%病人可出现咳血或痰中带血。此外，由于局部浸润纵隔和纵隔淋巴结，病人可出现上腔静脉阻塞综合征、声嘶、进食困难等症状和体征。癌组织早期发生血道转移，最常受累的器官为骨、肝、肾上腺、脑、对侧肺、腹部淋巴结和中枢神经系统；其次可见于心脏、肠管、睾丸和软组织。肺小细胞癌虽然具有神经内分泌分化的结构，用免疫组化方法可检测出多种多肽类和胺类内分泌激素，但临床很少出现异位内分泌功能异常，文献上报道仅有少数病人出现Cushing综合征。

肺小细胞癌由于癌组织迅速扩散，绝大多数患者失去外科手术切除的机会；加上小细胞癌对化疗药物敏感，所以小细胞癌患者一般不做手术切除，采用化疗和放疗，可使病情缓解或肿物消失，延长患者生存期。

(1) 大体病理特点　肺小细胞癌主要起源于大支气管，如叶支气管和段支气管。所以肺小细胞癌90%以上位于肺门区(中央型)，余10%起源于小支气管，位于肺外周(周围型)。癌组织生长快，易于浸润周围肺组织、肺门淋巴结和纵隔，形成巨大肿块。原发肿物区常边界较清楚，质软；切面灰白色，常伴大片状出血坏死灶；但坏死组织很少液化溶解形成空腔。早期少数病例，肿物呈外生性生长，突向支气管腔，阻塞支气管，导致远端肺组织发生阻塞性肺炎。有些癌组织位于支气管黏膜下呈乳头状突向管腔，相似于气管支气管乳头状瘤。病灶可以多发。病灶处支气管黏膜可以不受侵犯，故中央型肺小细胞癌病人，临床上很少咯血或咯血痰，这与中央型鳞癌患者不同。

(2) 组织学特点　肺小细胞癌组织学结构较为复杂，注意其结构和癌细胞特点：①癌组织弥漫浸润，癌细胞杂乱地、无结构地排列，被纤细的纤维组织分隔为大小不一的片块状(彩图3-21)，但有时癌细胞也可排成索状或小梁状，癌细胞条索间为富有血管的纤

维结缔组织。②少数癌组织也可呈现神经内分泌分化的器官样结构：癌细胞出现菊形团状排列；癌巢周细胞呈栅栏状结构(彩图3-22)。③癌细胞小，一般其大小不超过3个静止期淋巴细胞；典型的癌细胞呈卵圆形或雀麦细胞形(oat cell)，伴多少不等的多角形细胞和梭形细胞；细胞排列密集，胞浆少，细胞分界不清。④核轮廓清楚，深染，染色质呈微细颗粒状；没有核仁或核仁不明显；核分裂异常活跃，平均＞80个/10HPF，最高可达200个/10HPF(high-power field，HPF)(彩图3-23)。⑤在外科切除手术标本，癌组织广泛坏死，也是肺小细胞癌的特点；但在纤支镜活检标本或穿过胸壁细针穿刺的组织，则坏死不明显或没有坏死。坏死灶内可见血管周围癌细胞呈袖套状聚集；坏死灶中的血管壁可被DNA染成嗜碱性(彩图3-24，3-25)。⑥纤支镜和肺穿刺标本，经常呈严重的人为挤压变形(彩图3-26，3-27)，影响诊断；有时需要多次取材找到坏死和变形较轻的癌组织，才能确诊。这种人为变态虽然不是特异的，但在肺非小细胞癌和炎症病变中较罕见，且程度亦较轻。有经验的病理医师则容易识别，在肺小细胞癌诊断上有重要参考价值。⑦在外科手术切除的标本，固定及时，取材适当，在切片中常见癌组织位于支气管黏膜下，癌组织与黏膜上皮层间有一无癌细胞浸润带，癌组织向周围肺组织浸润，癌组织可以逐渐破坏侵蚀支气管黏膜，但癌组织不取代支气管黏膜上皮。

(3) 电镜特点　　肺小细胞癌超微结构上最重要的特征，是在癌细胞质内找到神经分泌颗粒，其直径80～300nm。典型而常见的颗粒，在固定好的超薄切片中，其大小不超过200nm[3]；颗粒中央为致密的核心，最外层为完整界膜，在核心和界膜之间有一空晕带。颗粒呈球形，形态较均一；颗粒分布于整个细胞质，但多数情况下，神经分泌颗粒聚集于胞质的指状突；尚可见少量的中间丝和微管，缺乏其他细胞器。核呈多角形或不规则，染色质丛状聚集，偶见核仁。细胞间可见桥粒和不成熟的细胞连接。肺小细胞癌电镜下的神经分泌颗粒，并不见于所有病例。资料显示2/3病例可找到神经分泌颗粒[5]，Elema等报告阳性病例高达80%以上(36/43)；在我们的病例，阳性率为75%[3]。因此，在部分肺小细胞癌可能不存在神经内分泌分化。但根据组织结构特点，在电镜下虽不能找到神经内分泌颗粒，不影响常规的病理学诊断。

(4) 免疫组化　　肺小细胞癌免疫组化应用的目的在于：①确定肺小细胞癌是否具有神经内分泌分化；②与肺组织发生的其他小细胞肿瘤的鉴别，如淋巴瘤和胚胎性肿瘤。常用的免疫组化如下：

1)上皮标记检测：

A. 细胞角蛋白(cytokeratin，CK)：用低分子量细胞角蛋白，如CK8、CK18、CK19等，染色前先用酶消化，阳性率高达100%(彩图3-28)；而用高分子量细胞角蛋白，如未经酶消化，阳性率仅5%[17]。

B. 上皮膜抗原(EMA)：阳性率约50%。

2) 神经内分泌检测：肺小细胞癌用免疫组化方法，能检测出多种激素类产物，包括多肽类和胺类。在病理诊断中常应用的有如下几种。

A. 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase，NSE)：阳性率50%。NSE是神经元和神经内分泌分化标记物。但临床实践证明，NSE在神经内分泌分化肿瘤的表达较敏感，但不特异(彩图3-29)。

B. 神经微丝(neurofilament，NF)：阳性表达几乎达100%。

C. 铬粒素(chromogranin,Cg):包括CgA 和CgB,属于可溶性蛋白。阳性率可达56%(18/32),我们的经验,阳性率更低。阳性癌细胞呈局灶性,数量也较少,阳性物呈颗粒分散于胞浆内(彩图3-30)。此标记物虽不敏感,但对神经内分泌分化特异性高。

D. 突触素(synaptophysin,Syn):属于膜性糖蛋白,对神经元和神经内分泌分化具有很高的敏感性和特异性。在肺小细胞癌阳性表达率为20%~80%;而在非肺小细胞癌阳性率仅为3.8%~8%[13]。阳性颗粒分布于癌细胞浆的外周。在甲醛(福尔马林)液固定、石蜡包埋切片中,阳性颗粒结构很不清楚。为了提高阳性率,最好用冷冻切片或乙醇(酒精)、Bouin 液固定(固定时间在4 个小时以内为佳)的组织切片,其阳性率可高达79%(49/68)。

此外,降钙素(calcitonin)、铃蟾肽(bombesin)、ACTH 和生长抑素(somatostatin)皆有较高的阳性率,在与肺的其他小细胞肿瘤鉴别上有一定的意义。神经内分泌免疫组化检测,在SCLC 和大细胞神经内分泌癌的总阳性率可达75%~84%[5,17]。

(5) 肺小细胞癌在细胞遗传学上的改变　　主要表现为染色体变异。74%~83%表现为非整倍体,其中3/4 属于四倍体,剩下的属于亚三倍体和亚二倍体。染色体丢失频率也很高,尤其是3p、13q 和17p,杂合性丢失从90%~100%。由于Rb 基因位于13q 上,所以在肺小细胞癌,Rb mRNA 丢失可达60%,而非小细胞癌 90%Rb 表达正常。

(6) 鉴别诊断　　肺小细胞癌在诊断时,应与下述肺小细胞性肿瘤鉴别。

1) 类癌和不典型类癌:肺小细胞癌约有4%被诊断为不典型类癌[18]。

肺小细胞癌与类癌、不典型性类癌皆属于肺神经内分泌肿瘤,也是肺组织常见的肿瘤。在鉴别诊断上,应注意:①肺小细胞癌是高度恶性肿瘤,而类癌和不典型类癌属于低度恶性和中度恶性。前者肿瘤进展快,很快发生扩散、浸润和转移;后者临床呈渐进式,病情发展较慢,病人常伴有类癌综合征。②类癌和不典型类癌具有更典型的器官样巢状结构,瘤细胞排列成菊形团、彩带样、条索状、腺管样,间质血管更为丰富,常可见钙化和骨化;瘤细胞较均一。而肺小细胞癌细胞密集、深染。③肺小细胞癌核分裂异常活跃,平均核分裂数>80/10HPF,最高可达200/10HPF;类癌核分裂<2/10HPF,不典型类癌核分裂2~10/10HPF。④肺小细胞癌广泛、大片状坏死(纤支镜和胸壁穿刺组织不易看到);类癌一般无坏死,不典型类癌呈点状坏死(外科手术切除标本)。⑤神经内分泌免疫组化检测:肺小细胞癌阳性率可达75%,类癌、不典型类癌阳性率可更高。

2) 肺非霍奇金淋巴瘤(NHL):肺小细胞癌(SCLC)与NHL 主要区别:①SCLC 具有神经内分泌器官样巢状结构,NHL 瘤细胞更弥漫、均一,不具有特异性结构。②SCLC 瘤细胞排列更为密集,细胞形态多样;NHL 瘤细胞形态较为均一(小细胞型NHL)。③SCLC 呈大片状广泛坏死,坏死区血管壁易见呈嗜碱性染色;NHL 缺乏上述改变。④临床上SCLC 发展迅速和远处转移;NHL 病情发展较慢,远处转移少见(除外并发淋巴性白血病)。⑤SCLC、角蛋白和神经内分泌抗体呈阳性;NHL 淋巴细胞标记抗体阳性。

3) 小细胞型鳞状细胞癌(SSCC):SSCC 是肺鳞状细胞癌低分化型,癌细胞较小,核染色质呈颗粒状,细胞形态上与SCLC 有相似之处。鉴别时需注意:①SSCC 瘤细胞体积虽较小,但仍具有NSCLC 的形态特点,表现为胞浆较多,核仁较明显,在癌组织总可以找到鳞癌分层结构和细胞内角化;而SCLC 缺乏上述特点而具有神经内分泌肿瘤的器官样巢状结构,菊形团、彩带样、条索状或腺样结构,大片状坏死和血管壁嗜碱性。②SSCC 对上皮标记物(如CK 和EMA),普遍强阳性达97%~99%;而SCLC 低分子量CK 呈阳性,EMA 只有50%

阳性。③神经内分泌标记抗体检测，SCLC 与SSCC 比较，阳性率较高，表达也较强。如CgA、Syn，在SCLC 中，阳性率可达75%；而SSCC 则10%以下[5]。④SCLC 临床发展比SSCC 快，远处转移也较早。⑤SCLC 对化疗、放疗敏感，而SSCC 治疗首选为外科手术切除。

（7）肺小细胞癌的分级和分期　肺小细胞癌是一种未分化癌，属于低分化，所以组织病理学上不再分级。不论是单一的小细胞癌或下面将提到的复合性小细胞癌，皆属低分化、高度恶性的肺癌。

肺小细胞癌临床分期，最初也采用TNM 系统。但实践结果证明，TNM 分期与SCLC 的预后没有相关性。这是因为SCLC 病人就诊时绝大多数已失去外科手术切除机会。病人多采用化疗、放疗或放化联合治疗。给TNM 系统应用带来实际上的困难。所以，多数临床和病理学家推荐VALCG* 分期系统。该系统将SCLC 分为两期——局限期和扩散期。

局限期(limited stage)：肿瘤限于同侧胸部和区域淋巴结，包括纵隔淋巴结、对侧肺门淋巴结、同侧锁骨上淋巴结。

扩散期(extensive stage)：包括局限期所侵犯的部位和淋巴结，还累及远处淋巴结、颅内和软组织转移。

时至今日，VALCG 分期也渐失去其原有的意义。因当初VALCG 的分期是为SCLC 病人放疗设计的。但现阶段，SCLC 病人除接受放射治疗外，还接受多种药物的化疗。况且SCLC 病人出现的临床症状和体征，很难区分是属于局限期抑或扩散期。如同侧胸腔积液、纵隔扩散伴喉返神经受累和上腔静脉阻塞，既可见于局限期，也可见于扩散期。上述这些体征与病人的预后，亦无明显关系。

（8）肺小细胞癌患者的预后　虽然肿瘤对化疗、放疗敏感，但患者平均生存期约2年，故预后较差。

肺小细胞癌影响预后的因素。病发前全身健康情况好，预后较好；发病后半年，体重没有明显下降，预后也较好。局限期较扩散期好。不吸烟或吸烟时间短、戒烟早，预后较好。没有肝、骨、中枢神经系统和软组织转移者预后较好。积极进行多学科综合治疗，可延长生存期。癌组织细胞学类型（如雀麦型、多角型、梭形细胞型）和组织类型（单纯小细胞癌与复合性小细胞癌），与预后无明显关系。也有学者认为，小细胞癌与大细胞癌混合生存期短，疗效差；但由于此类病人少，难以作统计学处理，故尚无定论。

2. 复合性肺小细胞癌

复合性肺小细胞癌(combined small cell carcinoma of the lung，CSCLC)是指肺小细胞癌合并任何组织学类型的非小细胞癌成分。

（1）病理组织学特点与分类　非小细胞癌组织应有特征性的形态结构，如鳞癌、腺癌和大细胞癌。在任何非小细胞癌组织中含有小细胞癌成分（光镜下具有小细胞癌特征，或被免疫组化、电镜确定），不论小细胞癌含量的多少，都归于复合性小细胞癌（彩图3-31，3-32，3-33）。

在肺小细胞癌中，90%属于纯粹单一的小细胞癌；另10%则在小细胞癌中伴有非小细胞癌成分，称为复合性肺小细胞癌，属于肺小细胞癌的变异型。将肺小细胞癌分为小细胞

---

* 美国退伍军人医院肺癌协作研究组。

癌和复合性小细胞癌，是WHO于1999年推荐的分类。复合性小细胞癌常见的形式是：①小细胞癌与腺癌；②小细胞癌与鳞癌；③小细胞癌同时伴有腺癌和鳞癌；④小细胞癌与大细胞癌，此一混合形式较为少见。

肺小细胞癌的分类，随着资料积累和科学技术的发展，不断调整。可以预言，分子生物学技术的发展和人类基因组功能的阐明，肺小细胞癌的分类将出现新的更符合实际的修正分类。

（2）诊断与鉴别诊断　　复合性小细胞癌的诊断，由于肿瘤组织具有小细胞癌与非小细胞癌的形态特点，诊断上不存在困难。但诊断时应与下列肿瘤鉴别。

1）小细胞型鳞状细胞癌(SSCC)：此型癌组织中有鳞癌成分和小细胞癌成分，相似于复合性小细胞癌中小细胞癌与鳞癌复合。两型鳞癌成分较典型，无需鉴别。鉴别的重点在于小细胞部分。小细胞型鳞癌中的小细胞，体积较大，胞浆较多；核仁较明显，不具有神经内分泌器官样巢状结构，而具有鳞癌的分层结构特点。

2）大细胞神经内分泌癌(LCNEC)：此型癌组织具有神经内分泌分化的形态特征，即：具有器官样巢状、条索状、菊形团结构；电镜和免疫组化发现神经内分泌分化的标记物；大片状坏死和高频率的核分裂。这些相似于小细胞与大细胞复合癌。但不同者，LCNEC的癌细胞比较大，胞浆较丰富，核呈空泡状或微颗粒状，常有核仁或核仁明显。而复合性小细胞癌中则大细胞和小细胞同时存在：其中的大细胞不具有神经内分泌形态特征和神经内分泌分化标记物，而小细胞虽具有神经内分泌分化的形态特征和神经内分泌标记物，但与LCNEC癌细胞比较，则癌组织体积小，核仁不明显。这些皆有别于LCNEC。

（三）腺　癌

1. 肺腺癌

肺腺癌(adenocarcinoma)是肺（支气管）上皮性恶性肿瘤。肿瘤细胞呈腺样分化或癌细胞分泌黏液。瘤组织可呈腺泡状(acinar)、乳头状(papillary)、细支气管肺泡状(bronchioloalveolar)、实性结构伴黏液形成(solid with mucin formation)或上述各类型的混合。

腺癌是肺癌中常见的组织学类型。根据我们和国内的资料，在各型肺癌中，腺癌占1/4～1/3，与肺鳞状细胞癌大致相同。但近15年来，随着肺鳞状细胞癌发病率的下降，肺腺癌的数量上升。我们近10年的资料，在8249例肺原发性癌中，腺癌占36.68%(3026/8249)，鳞癌占38.45%(3172/8249)，腺癌的发生率虽略低于鳞癌，但两者无显著差别。在有些国家，特别是美国的少数地区，肺腺癌占据肺癌的一半以上[5]。肺腺癌和鳞癌与小细胞癌相比，多见于较年轻女性，与吸烟有一定关系（主要表现在基因变异上，在腺癌中K ras可发生突变，在吸烟者其突变率高达30%，在不吸烟患者中其突变率仅为5%），但其关系强度远不如肺鳞癌和小细胞癌。肺腺癌预后不如肺鳞癌好，但略优于肺小细胞癌。肺癌术后5年生存率统计资料显示：肺鳞癌术后5年生存率为36.60%～50.16%；而肺腺癌为32.8%～37.2%，小细胞癌则为15.60%～37.29%[8,9,19,20]；而腺癌中的细支气管肺泡癌(BAC)则明显优于普通型腺癌、鳞癌、小细胞癌和大细胞癌，术后5年生存率为59.83%～78%[8]。肺腺癌预后差，主要由于癌组织早期侵犯血管，易于发生远处转移。其次，因肺腺癌大多数属周围型，早

期患者无明显临床症状，故一旦出现症状，绝大多数已失去根治的时机。

肺腺癌主要发生于肺外周，发生于肺中央区是很少见的。但根据我们267例纤支镜活检材料，肺腺癌、鳞癌和小细胞癌分别为33.3%、53.56%和11.61%[1]。说明肺腺癌有相当一部分是起源于较大支气管，当癌组织沿支气管扩散时，可到达段以上支气管。

（1）大体病理特点　周围型肺腺癌，占肺腺癌70%～80%，主要发生于小于3mm的细支气管。当肿物直径<2cm时，肿物切面，边缘较清，无包膜。若邻近肺膜，则引起肺膜纤维性增厚、皱缩形成凹陷。肿物灰白色，根据黏液量的不同，外观呈润滑直至呈胶胨样；肿物可含有炭尘，轻度呈棕黑色斑点，重则整个肿物呈黑色。若肿物体积较大则周边分界不清，呈星状浸润肺实质；中心区常发生坏死。肺腺癌组织发生坏死，却极少形成空洞。Chaudhuris（1973）报告632例原发性肺癌伴空洞形成，腺癌仅有7例，约占1%。肺腺癌中央区易形成瘢痕。瘢痕形成，传统上认为其发生先于癌。近年研究却认为肺腺癌瘢痕是癌发生后形成的。瘢痕代表被破坏的肺组织受到肿瘤诱导产生纤维组织，透明变而形成瘢痕。Kolin等认为小的周围型肺腺癌的瘢痕形成主要是由于肺泡内肿物生长，肿瘤侵犯动脉，引起肿瘤坏死和梗死。坏死组织被重吸收，剩余肺实质产生萎陷（collapse），最后形成富于弹力纤维的、炭尘沉着的瘢痕。实际上，肺鳞癌、大细胞癌和一些小细胞癌的中央区亦可形成瘢痕。

肺腺癌瘢痕形成与肺瘢痕癌在概念上有所区别。肺瘢痕癌是指在陈旧的肺瘢痕组织上发生的癌。最常发生于陈旧肺结核灶的基础上，所以肺尖部最常见。赫明昌等报告15例肺瘢痕癌，其中肺结核6例，矽肺2例，肺梗死2例，机化性肺炎5例。曾有作者报告2例肺瘢痕癌发生于枪伤后的瘢痕内。肺瘢痕癌外观似瘢痕组织，灰白色，周围呈星芒状，引起相应肺膜增厚、皱缩，灶内可伴不同量的炭尘沉积。癌灶一般较小，直径很少超过2cm；缺乏临床症状。肺瘢痕癌主要为腺癌、胶样癌，少数可以是鳞癌或未分化癌；癌组织浸润透明变的纤维组织。这些皆有别于腺癌组织中灶性的瘢痕。

（2）肺腺癌电镜下主要共同点　表现为：具有细胞外腔、细胞内腔和黏液颗粒；并可有分泌现象，发达的内质网、高尔基复合体和线粒体，偶见桥粒，但无张力原纤维。

（3）免疫组化　癌组织对CEA反应强于细胞角蛋白（CK）。据我们的资料[11]，腺癌CEA阳性率为100%，细胞角蛋白为63.2%，这种差别具有显著性。

（4）组织学类型　肺腺癌组织结构较为复杂，根据WHO（1999）组织学分类，肺腺癌可分为五个亚型和五个变异型。

1）腺癌亚型（subtype）：

A. 腺泡型（acinar）。

B. 乳头状型（papillary）。

C. 细支气管肺泡型（bronchioloalveolar carcinoma，BAC）：

a. 非黏液性（non-mucinous BAC）。

b. 黏液性（mucinous BAC）。

c. 混合性（非黏液性、黏液性和不定类细胞性）（mixed non-mucinous and mucinous or indeterminate type）。

D. 实性腺癌伴黏液（solid adenocarcinoma with mucin）。

E. 混合性腺癌（adenocarcinoma with mixed subtype）。

2) 腺癌变异型(variants):

A. 高分化胎儿性腺癌(well differentiated fetal adenocarcinoma)。

B. 黏液性(胶样)腺癌(mucinous "colloid" adenocarcinoma)。

C. 黏液性囊腺癌(mucinous cystadenocarcinoma)。

D. 印戒细胞腺癌(signet-ring adenocarcinoma)。

E. 透明细胞腺癌(clear cell adenocarcinoma)。

(5) 肺腺癌的组织学分级　肺腺癌组织学结构比较复杂,而且腺癌各类型间常相互混合;就是同一组织学类型也可呈现分化程度不一。根据组织学分级的原则,以最低分化为依据。根据癌细胞分化的程度和癌组织结构特点,把肺腺癌分为高分化腺癌、中分化腺癌和低分化腺癌。以腺泡腺癌为例。

1) 高分化腺泡腺癌:癌组织呈腺泡、腺管结构,大小形态比较一致;癌细胞较大,胞浆丰富淡染,普遍含有黏液(在HE 切片即明显可见);核圆或卵圆形,位于腺腔的底部,大小形状不一,核染色质呈细颗粒状,核仁明显,核分裂像可见,平均3~4个/10HPF。

2) 中分化腺泡腺癌:大部分癌组织呈腺泡、腺管结构,但大小形状不一;癌细胞立方形或柱状,癌细胞聚集紧密相连,呈单层或多层排列,呈腺腔样;腔内常有黏液蓄积;胞浆相对较少,弱嗜酸性,易见黏液空泡;核大,染色质呈粗颗粒状,常聚集于核膜缘,故核可呈空泡状;核膜厚,核仁大而明显,核分裂像易见,平均5~10个/10HPF。

3) 低分化腺泡腺癌:癌细胞大小不等,排列松散,或呈实性片块状,伴有少数分化不好的腺样结构。癌细胞胞浆较少,但易见含有黏液的癌细胞,平均两个高倍视野不能少于5个黏液癌细胞(含黏液的癌细胞>5个/2HPF);若HE 切片不易辨认时,可作黏液卡红染色或(和)PAS(预先用酶消化)或爱先蓝(Alcian blue,AB)染色,则容易辨认含黏液的癌细胞。癌细胞核大,异型性明显,核分裂活跃,平均10~20个/10HPF。癌组织常形成远隔器官转移。

在肺腺癌中,有些组织学类型,直接将其归属于高分化或低分化,属于高分化者,如细支气管肺泡癌、分化好的胎儿性腺癌、黏液(胶样)腺癌、黏液性囊腺癌;而归属于低分化者,为实性腺癌伴黏液形成、印戒细胞癌和透明细胞癌。

2. 腺癌亚型

肺腺癌常呈混合性组织像。最常见的混合为:腺泡型与乳头状型;实性型与细支气管肺泡型。当腺癌肿物的直径小于2cm时,腺癌组织往往由单一类型细胞组成,形成单一的组织学类型。

(1) 腺泡型腺癌(acinar type)　腺癌组织由腺泡和腺管(管状)构成。癌组织浸润间质、血管和胸膜。癌细胞柱状或立方形,胞浆内和腺腔内易见黏液。腺泡癌在肺腺癌中最为常见,约占肺腺癌80%左右。根据癌细胞分化和癌组织结构,可分为高分化腺泡癌、中分化腺泡癌和低分化腺泡癌(彩图3-34,3-35,3-36,3-37)。

位于肺外周的、分化较低的肺腺泡腺癌,在诊断时(特别是经皮肺穿刺的活检材料)应注意与上皮型胸膜间皮瘤鉴别。因为两者皆具有腺泡、腺管样结构,在常规切片上,有时难以区别。这时可用免疫组化(IHC)方法帮助鉴别。采用高分子量细胞角蛋白(CK),间皮瘤弥漫强阳性,阳性率达66%~75%,而低分化腺泡癌阳性强度较弱;癌胚抗原(CEA),低

分化腺泡癌弥漫强阳性，而间皮瘤则表达较弱或阴性；间皮细胞抗原(mesothelial cell Ag)则间皮瘤表达阳性，而低分化腺泡癌呈阴性表达。

(2) 乳头状腺癌(papillary adenocarcinoma) 腺癌组织中乳头状结构占腺癌组织的75%以上，则称为乳头状腺癌。乳头状腺癌是肺腺癌中较常见的组织学类型，约占肺腺癌1/5。

乳头状腺癌可分为两型：①由立方形到矮柱状细胞组成，具有2～3级分支的复杂乳头，癌细胞不产生黏液。②由高柱状或立方形细胞构成乳头，癌细胞产生黏液或不产生黏液，伴有纤维血管间质，癌组织浸润肺实质(彩图3-38,3-39,3-40)。

(3) 细支气管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma,BAC) 肺腺癌沿气道扩散，癌细胞呈铺砖状或鳞屑状(lepidic)生长，不伴有间质、血管和胸膜的浸润。

BAC是肺腺癌的特殊类型，有严格的诊断标准、特异的组织结构，肉眼形态、鉴别诊断、临床分期和预后有其特点。

1) BAC诊断标准：①癌组织不能浸润间质、血管和胸膜，这是诊断BAC的金标准；一旦发现癌组织呈浸润性生长，纵使癌组织具有典型的BAC组织结构，仍应诊断为混合性BAC，注明混合性癌组织的成分，如腺泡腺癌或乳头状腺癌。因为当BAC发生浸润时，不论其浸润程度、浸润方式如何，其生物学特性与普通腺癌没有区别。②小的活检标本，如纤支镜或经皮肺穿刺活检组织，虽具有BAC组织学特点，但不能诊断为BAC；此时的诊断用语为"腺癌，可能为BAC"。因为最后诊断应当待手术切除标本，通过全面的组织学检查，排除了BAC癌组织的浸润，才能明确诊断为BAC。③小于5mm的结节，不要轻易诊断为BAC。因为如此小的瘤结节，大多数属于非典型性腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia,AAH)。④BAC具有2～3级复杂分支的乳头，则分类上属于乳头状腺癌。因为具有此种形态结构的BAC，在肿瘤组织的其他部分很易见到浸润性生长。对于BAC切除标本，应多取材制片，充分排除浸润性生长可能性。

BAC间质浸润(BAC stromal invasion)是指具有BAC结构癌组织，癌细胞于纤维结缔组织内(包括间质和胸膜)呈腺泡样、乳头状或呈实性巢状生长，伴纤维组织生长和胶原化，癌细胞具不典型性，产生或不产生黏液。

BAC呈浸润性生长(invasive growth)，包括：穿透胸膜，浸润淋巴管、血管，或转移。

2) BAC大体特点：BAC属于外周型肺癌。大体上分为三个类型：①单结节型(single nodule form)：在BAC中最为常见。癌组织位于外周肺膜下，局部胸膜可伴有不同程度的增厚，切面肿物直径平均大于1cm；肿物无包膜，边缘不清；瘤组织呈灰白色，保持肺组织外观。肿物较大时，中央区可伴有炭尘沉积或小灶性纤维化。②多结节型或多灶性(multinodular form or multifocality form)：结节数目和大小不等；切面结节灰白，无包膜、分界不清，结节处肺组织结构保存。此型可发生于单侧肺，但常侵犯双肺。③弥漫型(diffusion form)：癌组织可侵犯整个肺叶，甚至侵及对侧肺。病变肺组织呈灰白色，酷似大叶性肺炎灰色肝变期；但肺膜无炎症反应，不及肺炎时实变。认真观察病变，肺病变分布不均匀，病变之间可保留不规则小块正常肺组织；病变肺组织也保持肺泡结构外观，有别于肺炎时肺组织实变和颗粒状。

3) BAC组织学特点：BAC是肺腺癌中比较少见(与腺泡型、乳头状型相比较而言之；而且必须严格执行BAC诊断标准)而又具有特殊结构的一种亚型。有些作者根据BAC结

构特殊，临床分期和预后上与一般肺腺癌不同，建议将BAC从肺腺癌中分开，成为独立的组织学类型，与鳞癌、小细胞癌、腺癌、大细胞癌和腺鳞癌并列。但在1999年WHO新版的肺癌组织学分类，仍将BAC归属于腺癌的一个亚型，自有其根据。其一，纯粹的或单一的BAC比较少见。过去诊断为BAC型，经复查大多数属于混合性BAC。其二，要将BAC确立为独立组织学类型，需要有更多的分子生物学和临床病理资料的积累。

BAC组织学特点：①癌组织内原有的肺泡结构完整不受破坏。原有结构成为癌细胞扩散的支架(scaffold)。②肺泡、肺泡管及细支气管扩张，腔内充满黏液或浆液或呈空虚状。癌细胞呈单层或多层，铺砖样(pavement)、鳞屑样(lepidic)沿气道生长扩散。③肺泡间隔可有轻度增厚(由于纤维组织增生或炎症细胞浸润)，中央区由于肺泡萎陷而呈小灶性纤维化。④癌细胞具有不同程度的异型性，分化好的似正常的细支气管上皮细胞或肺泡Ⅱ型上皮细胞。⑤不论是单结节型、多结节型或弥漫型，癌组织不浸润间质、血管和胸膜。

4) BAC组织学类型：BAC根据癌细胞是否分泌黏液，而分为黏液型、非黏液型和混合型。

A. 细支气管肺泡癌黏液型(BAC mucinous)：由高柱状细胞构成的黏液腺癌，胞浆含有不等量的黏液，核位于细胞的底部，肿瘤沿肺泡壁生长而不伴有间质浸润。

黏液型BAC，是BAC最常见的类型，约占BAC的50%。癌组织内肺泡腔常充满黏液而扩张；核具有轻度不典型性，核小而深染，伴有小核仁(彩图3-41，3-42，3-43)。

B. 细支气管肺泡癌非黏液型(BAC non-mucinous)：属非黏液性腺癌，癌组织由Clara细胞和(或)肺泡Ⅱ型细胞构成，沿肺泡壁生长而没有间质浸润(彩图3-44)。

非黏液型BAC普遍认为由细支气管无纤毛细胞(即Clara细胞及肺泡Ⅱ型细胞)发生。癌组织可由两种细胞混合组成。一类癌细胞呈立方形到柱状，大多数核位于基底部，胞浆伸长嗜酸性伴鼻尖状突起(apical snouts)，少数核可位于胞浆顶部，呈钉状(peg-shaped)。PAS染色(酶消化)胞浆呈阳性颗粒。细胞具一定异型性，核和核仁大小不一致，核仁明显。这一类细胞组成的癌组织，被认为向Clara细胞分化。

另一类癌细胞呈立方形或圆顶状(dome-shaped)，胞浆少，核大较深染而突向管腔。组织固定及时、合理，HE切片可见胞浆嗜酸伴微细空泡，有时则呈清亮泡沫状；核染色质较丰富，可见嗜酸性包涵体具透明空晕；核仁常不明显。癌细胞具有较明显异型性。癌细胞沿肺泡壁呈铺砖样生长。具有这些特征的BAC，被认为癌组织向肺泡Ⅱ型细胞(type Ⅱ pneumonocytes)分化。

非黏液型BAC，癌组织的肺泡腔内，可见淡红色浆液，使肺泡腔略为扩张；不少癌的肺泡腔则空虚，仅见少数脱落的癌细胞和红染的颗粒状物。

BAC非黏液型，大多数属于外周性单结节，大体切面可见肺泡腔隙，而结节周围边界模糊不清。在切片上癌中央区常伴肺泡萎陷(collapse)呈纤维化，可被误认为瘢痕癌。非黏液性BAC，组织学上出现腺泡样、乳头状和实性癌巢，常提示癌组织已浸润间质，需作认真检查。

C. 细支气管肺泡癌黏液性与非黏液性混合或未定类细胞型[BAC mixed mucinous and non-mucinous or indeterminate cell type(BAC，MMNIC)]：由黏液、非黏液细胞和未定类细胞组成的腺癌，癌组织沿肺泡壁生长而不伴有间质浸润。

此类型非常罕见。癌组织中可见黏液分泌细胞、非黏液分泌细胞和介于两者之间不能

确定类型的细胞。结构上与黏液型和非黏液型相似。

BAC 黏液型和非黏液型组织发生，尚存在不同的见解。一般认为黏液型BAC 发生于细支气管无纤毛上皮细胞——即Clara 细胞，因癌细胞分泌黏液。电镜下，癌细胞呈舌形或半圆形，表面有丰富的微绒毛，胞浆内有多量的分泌颗粒、空泡及粗面内质网。

BAC 非黏液型，细胞比较复杂，可能来源于Clara 细胞和(或)Ⅱ型肺泡上皮细胞。因为在电镜下，癌细胞除可见具有Clara 细胞的超微结构特征的细胞外，还可见另一类细胞，其超微结构的特点主要为胞浆内含有丰富的板层小体。免疫组化检测证实含有肺泡表面活性物质(surfactant proteins)。其形态和功能似Ⅱ型肺泡上皮细胞。但是在电镜下，BAC 癌组织还发现第三类细胞，其超微结构特点介于Ⅱ型肺泡上皮细胞和Clara 细胞之间，即癌细胞既不是典型的Ⅱ型肺泡上皮细胞，也不是成熟的分泌黏液的Clara 细胞，称之为未定类细胞(indeterminate cell)。而在BAC 组织切片上也存在未定类细胞型。因此，对BAC 组织发生，强调Clara cell 或Ⅱ型肺泡上皮细胞都不准确。更符合逻辑的是，认为BAC 来源于肺(支气管)具有多潜能的干细胞。

5) BAC 的鉴别诊断：BAC 的诊断一定要严格掌握诊断标准，排除任何形式的浸润性生长。多结节性BAC 黏液型，要与胃肠转移癌区别，注意临床病史和癌组织浸润性生长，两者鉴别不难。

多结节性BAC 非黏液型，则需要与甲状腺滤泡腺癌和非典型性腺瘤性增生鉴别：①甲状腺滤泡腺癌肺转移。甲状腺原发癌可以很小、不易觉察，而发生肺的转移，转移灶内甲状腺滤泡形成伴有胶质，相似于BAC 非黏液型肺泡腔内的浆液。最重要的区别在于甲状腺转移癌呈浸润性生长，摧毁肺组织，这有别于BAC 生长方式；做甲状腺球蛋白免疫组化也有助于两者鉴别。②非典型性腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia，AAH)。AAH 是非浸润性生长，Ⅱ型肺泡上皮细胞增生，可伴有一定异型性，酷似BAC 非黏液型。鉴别时注意AAH 结节大小2～3mm，而BAC 瘤块不小于5mm(一般1cm 以上)；BAC 细胞异型性更为明显；BAC 细胞形态更多样，呈柱状、立方形、钉状或圆顶状，细胞更为密集；电镜证明，BAC 具有Clara 细胞和Ⅱ型肺泡上皮细胞超微结构特点。BAC 与AAH 形态上很相似，只是程度上有所不同。说明两者关系密切。有研究认为，AAH 可能是BAC 的癌前病变。

6) BAC 临床分期与预后：BAC 分期比较特殊，这决定于肿瘤大体形态的多样化。单结节型BAC，可分属于早期或晚期，而多结节型和弥漫型(又称肺炎型)则皆属于晚期。如多结节型，若结节限于同一肺叶内，则肿物属于T_4，为ⅢB 期；若结节不在同一肺叶内则属于M_1，为Ⅳ期(详见第四章)。

由于BAC 大多数属于单结节，因此预后较其他类型腺癌好。若单结节型，结节直径不超过2cm，手术切除后，可治愈。一般的资料显示BAC 可行手术切除率高达80%，5 年生存率达75%。而若为多结节型和弥漫浸润型，则预后甚差。

(4) 实性腺癌伴黏液(solid adenocarcinoma with mucin)

1) 组织学特点：腺癌缺乏腺泡、腺管和乳头结构，癌组织呈实性巢状、团块状，癌细胞常含有黏液分泌物，黏液细胞不少于5 个/2HPF。

实性腺癌属于低分化腺癌。癌组织呈实性团块，团块间可有少量纤维间质。癌细胞大小、形态不一；胞膜清楚；胞浆较丰富，呈嗜酸或清亮，易见分泌黏液的癌细胞；核异型，核

膜厚，多数呈空泡状，核仁明显，核分裂活跃(彩图3-45,3-46,3-47)。

2）鉴别诊断：实性腺癌在诊断时应与低分化鳞癌、大细胞癌鉴别。

A. 低分化鳞癌：肺低分化鳞癌团块状结构，没有角化珠，细胞角化不明显，少数癌细胞含有滴状黏液，这些形态结构与实性腺癌相似。两者鉴别点：①实性腺癌多位于肺外周，而低分化鳞癌多位于肺门部。②实性腺癌含黏液的细胞较多，黏液滴较大，在HE 切片中容易发现；而低分化鳞癌含黏液较少，偶然发现，黏液滴微细。③实性腺癌不呈分层状结构，缺乏角化细胞；而低分化鳞癌的癌巢呈分层状结构，移动切片观察，总可以找到角化细胞。④实性腺癌细胞间缺乏间桥，低分化鳞癌易找到细胞间桥。⑤组织化学染色，如黏液卡红(mucicarmine)和PAS(经酶消化)染色，实性腺癌可发现黏液滴和黏液湖；而低分化鳞癌只见少数癌细胞内微细黏液滴。⑥电镜下，实性腺癌癌细胞呈Clara 细胞和(或)Ⅱ型肺泡上皮细胞分化；低分化鳞癌可发现较丰富的张力原纤维和成熟程度不同的桥粒和连接。

B. 大细胞癌：大细胞癌是肺的未分化癌，高度恶性。癌组织为实性团块，少数癌细胞可含有黏液，与实性腺癌相似；但实性腺癌所含黏液量和细胞数远较大细胞癌多和易见。大细胞癌是高度恶性的未分化癌，故其细胞异型性和癌组织坏死较实性腺癌更为明显。在电镜下，大细胞癌的癌细胞可呈鳞状上皮分化，而实性腺癌呈腺上皮分化；前者具有张力原纤维和不成熟的桥粒，而后者具有腺腔样结构，癌细胞具有丰富的微绒毛和黏液颗粒，发达内质网和高尔基体。

3）预后：在肺腺癌中，实性腺癌预后最差。137 例腺癌，分属于Ⅰ期和Ⅱ期，做根治性切除，随访观察，平均生存期：BAC 为44 个月；腺泡癌31 个月；乳头状癌32 个月；而实性腺癌仅10 个月。而在另一组材料，259 例肺腺癌，属于Ⅲ期，非手术治疗，结果：BAC 生存期最长，达40 周；实性腺癌生存期最短，仅为22 周；乳头状腺癌为31 周；腺泡癌为29 周。

(5) 腺癌混合性亚型(adenocarcinoma with mixed subtypes)　肺腺癌组织学上大多数由各亚型以不同的组合，形成混合性亚型组织像(彩图3-48)。如腺泡癌与乳头状癌、实性腺癌与BAC 混合。但混合亚型，每一亚型不能少于10%。这相似于鳞癌和大细胞癌有少数癌细胞含有黏液而并不属于腺癌。又如乳头状腺癌伴小灶性腺泡癌或实性腺癌，而乳头状腺癌占80%以上，则仍诊断为乳头状腺癌伴小灶性腺泡癌。但当腺泡癌或实性腺癌占20%以上，乳头状腺癌少于75%时，应诊断为肺腺癌，乳头状腺癌与腺泡癌混合。混合性BAC 与腺癌混合亚型在概念上有所不同，诊断为混合性BAC，更强调癌组织对间质的浸润。虽然整个癌灶是典型的BAC，只要发现小灶性或间质微浸润灶，则应诊断为混合性BAC，而不强调其间质浸润量的多少。BAC 有无浸润间质，其生物学特性与预后上有显著的区别。

3. 腺癌变异型

腺癌变异型包括：高分化胎儿性腺癌、黏液性(胶样)腺癌、黏液性囊腺癌、印戒细胞腺癌和透明细胞腺癌。其中高分化胎儿性腺癌、黏液性(胶样)腺癌和黏液性囊腺癌属于高分化腺癌；而印戒细胞腺癌和透明细胞腺癌，其浸润性强，呈实性结构，则属于低分化腺癌。

(1) 高分化胎儿性腺癌(well differentiated fetal adenocarcinoma，WDFA)　高分化腺癌，癌组织类似于胎儿肺小管(fetal lung tubules)或类似于子宫内膜腺体构型，并可

见实性上皮细胞巢突入腺腔内形成桑葚体(morules)。肺母细胞瘤上皮型(pulmonary blastoma of epithelial type)、类似胎儿肺的肺内胚层瘤(pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung)、类似胎儿肺小管的高分化腺癌(well differentiated adenocacinoma resembling fetal lung tubules),是本瘤的同义词或曾使用名称。

1982年,Kradin首次以上皮型肺母细胞瘤报道WDFA。1984年,Kodamo报道了6例。2000年,韩安家等首次在国内报道本瘤[21]。WDFA是属于肺高分化腺癌中罕见类型,约占肺腺癌的0.5%(2/380)。发病年龄跨度大,为12～73岁。性别上没有明显差异。大多数患者无明显临床症状;但少数患者可出现呼吸道感染症状,如发热、咳嗽、咯血或诉胸部不适等。

1) 大体病理特点:高分化胎儿性腺癌,多见于肺外周。大体标本检查,肿物无包膜,切面灰白色,坏死不明显,肿瘤与周围肺组织分界清。

2) 镜下特点:瘤组织与周围肺组织分界清,但没有包膜,癌细胞组成管状或腺样结构。被覆腺上皮细胞多数呈1～2层,局部可呈多层;细胞形态较一致,柱状,含有较丰富糖原,无纤毛相似于胎儿的肺小管;瘤细胞具有核下和核上糖原空泡,类似子宫内膜肿瘤。而具有诊断意义的是,瘤细胞呈实性团块,突入管腔形似桑葚体(morules),瘤细胞多角形,胞浆含有嗜酸性微粒,但部分桑葚体也可由透明细胞构成。管状结构的癌细胞核较小,深染,有轻度异型性;核仁不明显;桑葚体核较大,呈空泡状,可见小核仁,核分裂可见。癌组织可见小灶性坏死。间质为良性纤维结缔组织伴淋巴细胞浸润(彩图3-49)。少数高分化胎儿性腺癌病例的组织切片中,可混杂有肺腺癌常见的其他亚型,如乳头状癌或腺泡癌等。如果混杂的成分为小灶状,则不影响高分化胎儿性腺癌的诊断。但在诊断时,最好注明混合成分的类型,例如高分化胎儿性腺癌伴小灶性乳头状腺癌。如果混合成分较多,譬如超过10%,诊断用语建议使用"混合性高分化胎儿性腺癌伴乳头状腺癌"。这样的诊断既说明是混合性,不是单一性;同时又表示以高分化胎儿性腺癌为主。混合成分超过一定量时,注明伴随的组织学类型,对病人预后可能有参考价值。

3) 高分化胎儿性腺癌的诊断要点:①癌组织类似分化好的子宫内膜样癌,有核上和(或)核下糖原空泡;②由实性上皮细胞巢构成的桑葚体;③癌细胞核异型性不明显;④有少量坏死和核分裂;⑤良性间质。

4) 鉴别诊断:

A. 肺腺鳞癌和肺腺棘皮癌:肺腺鳞癌和肺腺棘皮癌与高分化胎儿性腺癌相似,癌组织中除腺癌成分外,尚可见实性上皮细胞巢。鉴别时注意:①高分化胎儿性腺癌的实性上皮细胞巢是突入腺腔内,实性上皮细胞巢内的细胞,缺乏分层结构,无细胞间桥,也不见细胞角化或角化珠形成;肺腺鳞癌和肺腺棘皮癌,实性上皮细胞巢可呈分层结构,可见细胞间桥和(或)细胞角化、角化珠形成。②高分化胎儿性腺癌,腺癌组织呈高分化,腺管结构和癌细胞异型性不明显;而肺腺鳞癌和肺腺棘皮癌,腺癌组织异型性明显,坏死和核分裂易见。

B. 双相型肺母细胞瘤:双相型肺母细胞瘤与高分化胎儿性腺癌,同时具有分化好的腺癌成分。但不同的是,高分化胎儿性腺癌的间质是良性的,而双相型肺母细胞瘤的间质是肉瘤,可以是纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、骨或软骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤。此外,肺高分化胎儿性腺癌没有p53突变,而肺母细胞瘤常伴p53突变。因此肺肿块,小的活检标本,如

纤支镜或经皮肺穿刺活检，切片可显示高分化胎儿性腺癌，但不能作为最后诊断，因为不能排除双相型肺母细胞瘤。诊断报告用语为："肺腺癌，形态上可符合高分化胎儿性腺癌"。

C. 子宫内膜腺癌、子宫内膜腺鳞皮癌和子宫内膜腺肉瘤肺转移：上述子宫内膜肿瘤与肺高分化胎儿性腺癌，在结构上有相似之处。如分化好的腺癌组织，实性上皮细胞巢。在鉴别诊断时，需要详细了解临床病史。一般说来，子宫内膜癌的患者，首先应有妇科症状，如阴道反复少量流血或(和)分泌物增多，罕有未有临床症状而发生肺转移。实际上，子宫内膜癌发生肺转移是极其罕见的。

5）预后：高分化胎儿性腺癌，预后较常见腺癌亚型和肺母细胞瘤为好。Koss 等[22]对28例肺高分化胎儿性腺癌进行随访（平均97个月），本瘤术后复发率为29%，死于本瘤的仅14%；而肺母细胞瘤的术后复发率43%，死于本瘤的52%，皆远远高于肺高分化胎儿性腺癌。肺腺癌常见亚型平均5年生存率为42%，远低于肺高分化胎儿性腺癌(86%)。

6）临床案例：肺高分化胎儿性腺癌是肺腺癌的罕见类型，而本瘤预后较好。韩安家等[21]报道1例典型的肺高分化胎儿性腺癌。女性，9岁。因胸闷、胸痛，伴间歇性发热和体重下降。X线胸片示左肺门旁见一约6cm×5cm类圆形团块状阴影、密度均匀、边缘尚清。考虑为"肺肿瘤"。CT显示：左肺上叶肿物，大小6.0cm×5.5cm×5.5cm，伴有左肺上叶左支气管开口阻塞和肺不张，考虑为"肺恶性肿瘤可能性大"。手术见肿物位于左肺上叶，与下肺有少许粘连。行左肺上叶切除和肺门淋巴结清扫。大体检查：10cm×9cm×8cm的肺组织，其内可见一肿物，大小4cm×4cm×3cm，无包膜，与周围肺组织分界尚清，呈灰白，未见明显出血、坏死。镜下所见：瘤组织没有包膜，但与周围肺组织分界清楚；瘤组织呈腺样，局部见实性上皮细胞巢突入腺腔呈桑葚体；腺管被覆上皮，一般为1～2层，少数呈多层，细胞无明显异型性，可见核上和(或)核下空泡类似子宫内膜腺体；实性上皮巢无细胞间桥，无角化珠形成或细胞角化；可见小灶性坏死，少量成熟的纤维血管间质，淋巴细胞和浆细胞浸润。术后恢复良好，目前正在随访。

(2) 黏液(胶样)腺癌(mucinous "colloid" adenocarcinoma)　肺的黏液腺癌通常是作为肺混合性腺癌的一部分，单一、纯粹的黏液腺癌在肺腺癌中是罕见的。其特点相似于胃肠道的黏液腺癌。

1）大体检查与镜下特点：癌组织呈灰白色，滑腻，边界不清；灶中见大小不一腔隙，充满胶胨样物。镜下：黏液物质浸润周围肺组织，肺泡扩张充满黏液，散在的癌细胞丛漂浮于丰富的黏液湖中，癌细胞具有一定的异型性(彩图3-50)。偶然也可见柱状的黏液上皮细胞被覆于纤维性增厚的肺泡壁上。

2）诊断：这一类型癌的诊断不难。但在诊断时，首先排除胃肠道癌的转移。小的活检组织发现大量黏液物质时，应结合影视学的资料，提示黏液腺癌的可能性，但不能作最后诊断。

(3) 黏液性囊腺癌(mucinous cystadenocarcinoma, MCAC)　肺黏液性囊腺癌也是肺腺癌中少见或罕见的变异型。其特点是囊腺癌伴丰富的黏液，类似卵巢、乳腺和胰腺的黏液性囊腺癌。

1）大体和镜下特点：①黏液性囊腺癌大体检查主要特点：肿瘤有一厚薄不均的囊壁，囊腔可以是单一的，也可以是大囊腔内包括大小不等的囊，囊内充满半透明胶胨样黏液物质，肿瘤内容物浸润周围肺组织，因而界限不清。②镜下所见：囊壁厚薄不均和不完整，肿

瘤内容物由此溢出侵入邻近肺组织；囊壁被覆上皮3层以上，癌细胞明显异型性，尤其是核大、深染、核仁明显，核分裂多见，且具病理性核分裂；癌组织可见灶性坏死(彩图3-51)。

2) 黏液性囊腺癌的诊断：注意肿瘤是囊性，充满半透明胶胨样黏液；肿瘤周界不清；镜下囊壁被覆多层具有明显异型性的上皮细胞，瘤内容浸润周围肺组织。

3) 鉴别诊断：由于肿瘤呈囊性，富于黏液，故诊断时应注意与以下的肿瘤鉴别：

A. 肺交界性黏液性囊腺瘤[23~26]：本瘤与黏液性囊腺癌形态上非常相似；但肺交界性黏液性囊腺瘤预后好，可治愈，5年生存率为100%。因此，必须多取材切片进行严格鉴别。鉴别要点：①肺交界性黏液性囊腺瘤，与周围肺组织分界清楚，有时囊壁破裂，黏液溢出，仅引起纤维组织反应性增生和炎症肉芽组织形成，不见瘤组织浸润周围肺组织；而黏液性囊腺癌因囊壁不完整，癌组织浸润周围肺组织，故癌组织分界不清。②肺交界性黏液性囊腺瘤，囊壁多数覆以单层成熟的高柱状黏液细胞，仅部分囊壁被覆2～3层上皮细胞，可伴小乳头形成，瘤细胞呈轻度至中度异型性，偶见核分裂，无病理性核分裂；而黏液性囊腺癌，囊壁被覆上皮细胞多数在3层以上，上皮细胞具有明显异型性，核大、核仁明显，核分裂活跃，可见病理性核分裂和小灶性坏死。

B. 黏液性细支气管肺泡癌(黏液性BAC)：黏液性BAC，由于黏液产生，肺泡腔可扩张，宛如多囊性外观，癌组织与周围肺组织分界不清，与黏液性囊腺癌相似。但黏液性BAC沿肺泡壁生长，不破坏肺泡壁，虽然有时肺泡壁由于纤维组织增生而轻度增厚；BAC癌组织不以任何形式浸润间质。这些明显有别于黏液性囊腺癌。

(4) 印戒细胞腺癌(signet-ring adenocarcinoma)　肺印戒细胞腺癌相似于胃肠道同类的肿瘤。癌细胞富含黏液，将核推向基底部，呈印戒样(彩图3-52)。癌细胞一般呈实性团块，少数癌细胞也聚集呈腺样排列。癌周境界清楚伴明显间质反应，浸润间质。黏液染色癌细胞弥漫强阳性。电镜下，癌细胞出现微腺腔结构，腔面具微绒毛，胞质有丰富黏液颗粒，发育的高尔基体和内质网。胞质突起呈指状交错和细胞间连接。具有腺上皮细胞超微结构特点。

在鉴别诊断上，主要应排除胃肠道印戒细胞腺癌的肺转移。其次，要与肺实性腺癌伴黏液亚型区别。实性腺癌伴黏液亚型，癌细胞呈实性团块，胞浆微嗜酸或清亮，胞浆内黏液呈细滴状，核异型性明显。这些有别于印戒细胞腺癌。

(5) 透明细胞腺癌(clear cell adenocarcinoma)

1) 组织学、组化、电镜特点：肺腺癌的变异型，单一成分的透明细胞腺癌少见，多数与其他腺癌常见亚型混合，作为混合性腺癌的一部分。癌细胞多数呈实性，部分癌细胞也可呈腺样结构。胞浆透亮，或微嗜酸性，见少量黏液；核有一定异型性，可见核分裂(彩图3-53)。组化染色证明癌细胞含黏液和丰富糖原。电镜下胞质内富于糖原颗粒和具有腺上皮的超微结构特征。

2) 鉴别诊断：由于肺透明细胞腺癌相似于肺透明细胞癌、肺鳞癌透明细胞亚型和类似于其他器官发生的透明细胞腺癌。因此，在诊断时应进行小心鉴别。

A. 肺透明细胞癌：本癌是肺大细胞癌的变异型。癌组织呈实性结构，癌细胞胞浆较丰富、透亮或嗜酸，个别癌细胞可含黏液滴，这些相似于肺透明细胞腺癌。两者区别：①肺透明细胞癌在光镜下不含有腺样结构的形态特征；而透明细胞腺癌较易发现腺样结构。②肺透明细胞癌偶见癌细胞胞浆含有细滴状黏液；光镜下，HE染色不易发现，而组化染

色较易确认，但含黏液的癌细胞数小于5个/2HPF。而肺透明细胞腺癌组织中，含黏液癌细胞较普遍，在HE切片上可判认。③肺透明细胞癌坏死较肺透明细胞腺癌多见。

B. 肺鳞癌透明细胞型：肺鳞癌透明细胞型，又称为透明细胞样肺鳞癌。透明细胞部分则透明细胞鳞癌和透明细胞腺癌相似，不易鉴别。在小块活检标本中，不能最后诊断为透明细胞腺癌，因需要与透明细胞鳞癌、大细胞透明细胞癌鉴别。透明细胞腺癌与透明细胞鳞癌的鉴别：①透明细胞鳞癌中，透明细胞仅作为鳞癌的组成部分，癌组织具有鳞癌的成分，如癌巢呈分层状结构，癌细胞可以角化和(或)角化珠形成；透明细胞腺癌不具鳞癌结构的形态特点，但可见部分癌细胞呈腺样排列。②透明细胞腺癌含黏液的癌细胞数量较多，而透明细胞鳞癌则偶见。

C. 其他：肺透明细胞腺癌还要与肾细胞癌、肝透明细胞癌、子宫内膜透明细胞癌、乳腺透明细胞癌、甲状腺透明细胞腺癌、甲状旁腺癌和涎腺透明细胞癌等肺转移癌鉴别。首先要详细了解临床病史，可以发现原发癌的症状或体征。

具体鉴别如下：①肾细胞癌肺转移，应先有泌尿系统症状，出现血尿、腰痛，临床检查有肾占位性病变；肾细胞癌癌巢间丰富的毛细血管网，也有别于肺透明细胞腺癌。②肝透明细胞癌肺转移，首先肝有占位性病变，可通过B超和CT检查发现。肝透明细胞癌具有肝细胞癌结构特点，癌细胞索或癌细胞巢之间有丰富的血窦，肝细胞产生胆汁，这些与肺透明细胞腺癌不同。③子宫内膜透明细胞癌若发生肺转移，应先有生殖道的症状，如阴道流血、分泌物多等；B超检查有助于发现子宫内膜病变。子宫内膜透明细胞癌发生肺转移，分化好的癌组织仍显示子宫内膜腺体特点，可出现核上和(或)核下空泡，这显然有别于肺透明细胞腺癌。④甲状腺透明细胞腺癌肺转移。甲状腺肿大有结节，只有极少数隐匿癌可无明显结节。甲状腺癌具有丰富的血管网，甲状腺球蛋白免疫组化检测呈阳性，与肺透明细胞腺癌不同。⑤乳腺癌、涎腺癌、甲状旁腺癌的肺转移，可发现相应器官的原发癌，这有助于鉴别诊断。若是异位性甲状旁腺癌(如胸骨后异位甲状旁腺)发生肺转移时，在鉴别上要小心，注意甲状旁腺癌具有内分泌器官样结构。

(四) 大细胞癌和其变异型

1. 大细胞癌

大细胞癌(large cell carcinoma)癌组织呈弥漫分布，癌细胞大，胞浆丰富，核大，核仁明显，缺乏小细胞癌及向鳞癌或腺癌分化的特征。

本型属于未分化的恶性上皮性肿瘤，约占肺癌的10%～15%。在我们近10年的肺癌资料中，大细胞癌占4.29%（354/8249）。

(1) 临床情况　好发于中老年人。本癌侵袭性强，预后差。预后主要与癌体大小、癌细胞的黏附性和临床分期等密切相关。

(2) 大体特征　多属于周围型肺癌。直径多大于3cm，切面呈灰白色、褐色或粉红色，常伴有出血坏死。

(3) 组织学特征　癌细胞主要呈弥漫分布，癌细胞胞质中等，核大，呈圆形或卵圆形，可见多核或巨核，核仁明显，缺乏小细胞癌及向鳞状上皮或腺样结构分化的特征。癌组织常有明显的片块状坏死(彩图3-54)。个别癌细胞可有黏液分泌。值得注意的是，如果出

现有大量含有黏液的癌细胞，则应诊断为实性腺癌伴有黏液形成（肺腺癌的一个亚型）。

（4）电镜　超微结构大多数可见癌细胞向腺样或鳞状上皮分化的特征。

（5）免疫组化　癌细胞对上皮性标记抗体均呈阳性（彩图3-55），但部分病例对波形蛋白（vimentin）、S-100蛋白、HCG和AFP等抗体也可呈阳性。

（6）鉴别诊断　主要与低分化腺癌和低分化鳞癌鉴别。

（7）大细胞癌的预后　主要与临床分期有关。有作者发现，若肿瘤直径小于3cm，术后5年生存率为56%；但肿瘤直径大于3cm的，5年生存率仅仅17%。

2. 大细胞癌的变异型

根据WHO（1999）肺癌组织学分类，大细胞癌有以下五种变异型：

（1）大细胞神经内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma，LCNEC）　LCNEC指组织学上大细胞癌呈现神经内分泌性肿瘤的形态特征，如器官样结构、菊形团、梁索状或栅栏状排列，且经免疫组化染色或（和）电镜证实具有神经内分泌特征。

以往多数学者将肺的神经内分泌肿瘤分为两大类：典型类癌（typical carcinoid，TC）和小细胞肺癌（small cell lung carcinoma，SCLC）。直到1972年，Arrigoni等首次提出生物学行为介于二者之间的另一种神经内分泌肿瘤——不典型类癌（atypical carcinoid，AC）。近年来，随着人们对肺神经内分泌性肿瘤的逐步认识，有学者发现部分肺神经内分泌性肿瘤难以归入以上三类，因而，一些新的名称，如大细胞神经内分泌肿瘤（large cell neuroendocrine tumor）、中间细胞神经内分泌癌（intermediate cell neuroendocrine carcinoma）、非小细胞癌伴有神经内分泌特征（non small cell carcinoma with neuroendocrine features）、似类癌的周围性小细胞肺癌（peripheral small cell lung carcinoma resembling carcinoid tumor）等，相继出现。LCNEC是一类低分化、高度恶性的神经内分泌性肿瘤，其生物学行为介于不典型类癌和小细胞癌之间。本瘤好发年龄35～75岁，平均64岁。绝大部分患者有吸烟史。临床上，病人多有支气管阻塞的症状。Jiang[27]等复习了766例手术切除的肺癌病例，发现22例（2.87%）属于LCNEC。

1）肉眼：LCNEC多为境界清楚的单结节肿块，可为中央型或周围型，瘤体最大直径为1.3～8cm，平均3.0cm。切面肿瘤呈红褐色、灰白色或灰黄色，多伴有灶性出血和坏死。

2）镜下：瘤细胞弥漫分布并呈现神经内分泌肿瘤的结构特征，即器官样结构、菊形团、梁索状或栅栏状排列。瘤细胞体积大（大部分大于3个小淋巴细胞核直径的总和），呈多角形，核/浆比例较低，胞质较丰富，含嗜酸性颗粒，核染色质细或粗，可见小核仁或不见核仁。核分裂像多见（22～138个/10HPF，平均70个/10HPF）。易见大片坏死。瘤组织间质成分稀少，主要为薄壁的血管和纤维结缔组织（彩图3-56，3-57）。

3）免疫组化：LCNEC对上皮性标记抗体均呈阳性（彩图3-58）。关于神经内分泌特征，瘤细胞除了对神经元特异性烯醇化酶（NSE）呈阳性外，还应对1种或1种以上其他神经内分泌标记抗体（如chromogranin A，Leu 7，synaptophysin等）呈阳性反应。另外，大多数LCNEC瘤细胞对激素类抗体[如calcitonin，somatostatin，HCG，ACTH，bombesin，胃泌素（gastrin）等]也呈阳性反应（彩图3-59）。

4）电镜：癌细胞胞质内可见致密的核心颗粒，颗粒大小为100～270nm。此外，与一般的大细胞癌一样，LCNEC癌细胞间可见微腺腔（腺样分化）和桥粒结构（鳞状上皮分化）。

若大细胞癌常规切片具有神经内分泌的形态特征，但免疫组化或(和)电镜缺乏神经内分泌的特点，这一类型称为大细胞癌伴有神经内分泌形态(large cell carcinoma with neuroendocrine morphology)；若大细胞癌不具有神经内分泌的形态特征，但免疫组化或(和)电镜证实了肿瘤具有神经内分泌的特征，称之为大细胞癌伴有神经内分泌分化(large cell carcinoma with neuroendocrine differentiation)。值得一提的是，与小细胞癌一样，少数大细胞神经内分泌癌组织学上呈现肿瘤的异质性，即出现腺癌、鳞癌、巨细胞癌或(和)梭形细胞癌的成分，称为复合性大细胞神经内分泌癌(combined large cell neuroendocrine carcinoma)。若大细胞神经内分泌癌伴有小细胞癌成分，则归为复合性小细胞癌(combined small cell carcinoma)类型。

5）鉴别诊断：LCNEC 需与SCLC、低分化腺癌和低分化鳞癌鉴别。

A. SCLC：虽然二者均为神经内分泌性肿瘤，但SCLC 的恶性度更高，且临床治疗一般不采用手术切除，而是化疗和放疗，关于二者的组织学区别，除了癌细胞体积外，还有其他一些形态指标，具体见表3-2。

表3-2　SCLC 和LCNEC 组织学特征比较

组织学特征	SCLC	LCNEC
细胞大小	较小(小于3个静止期淋巴细胞)	较大(大于3个静止期淋巴细胞)
核/浆比例	高	较低
核染色质	均匀一致的细颗粒，呈粉尘状	不均匀的粗颗粒或空泡状
核仁	不见或不清晰	常见小核仁
核分裂像	平均80个/10HPF	平均70个/10HPF
梭形癌细胞	常见	不常见
多角形和丰富的嗜酸性胞质	非特征性	特征性
血管和间质呈嗜碱性染色	可见	罕见

B. 低分化腺癌：少数LCNEC 有散在的管样结构形成，似低分化腺癌。但仔细观察这些管样结构，实为菊形团结构而非真正的腺腔。菊形团与腺腔的不同在于：前者体积小、规则，放射状癌细胞呈圆形或卵圆形的腔样结构，这些癌细胞核位于细胞基底部，腔缘强嗜酸性，腔内为胞浆或突起，不见或偶见非黏液性的分泌物。

C. 低分化鳞癌：一些LCNEC 器官样结构不明显，癌细胞多形性明显。如出现较多的梭形细胞，呈大小不一的巢状、片块状或束状分布，间质也出现较多的淋巴细胞浸润，很容易误诊为低分化鳞癌。但仔细寻找可见LCNEC 的菊形团结构，不见细胞内角化现象和间桥，不具有鳞癌的分层结构。

6）预后：Jiang 等[27]对17 例肺LCNEC(8 例为Ⅰ期，9 例为ⅡA 期)和161 例非小细胞肺癌(57 例鳞癌和104 例腺癌；74 例为Ⅰ期，87 例为ⅡA 期)的随访，结果发现肺LCNEC 的1 年和5 年生存率分别58.8%和44.8%，而相应的非小细胞肺癌的1 年和5 年生存率分别为86.2%和54.4%，提示LCNEC 比肺鳞癌和肺腺癌预后差。Dresler 等[28]对40 例LCNEC 的随访显示：LCNEC 的5 年生存率为13%，且辅助治疗并不能明显改善病人的预后。

7）分子生物学：LCNEC 存在4q-、5q-、10q-、13q-和15q-等多个染色体，以及p53、K-ras-2、C-raf-1 和menin 等多个基因的异常[29-32]。

(2) 基底细胞样癌(basaloid cell carcinoma) 大细胞癌的癌巢外周呈显著的栅栏状排列。

本癌作为肺大细胞癌的一种变异型,较为罕见。目前文献上关于本瘤的报道仅仅10余例[33]。发病年龄36～79岁,平均60岁。男性多见。

1) 肉眼:肿瘤多发生于近端支气管。肿瘤常向支气管腔内呈息肉状或乳头状生长,伴管壁浸润。瘤体大小为1～6cm。

2) 光镜下:大细胞癌伴有基底细胞癌的形态表现,即分叶状、梁索状,癌巢周细胞呈栅栏状排列。癌细胞形状较一致,呈立方形或梭形,直径为12～15μm,胞质稀少。核中度深染,染色质呈细颗粒状,绝大多数癌细胞不见核仁,核分裂像易见,15～44个/10HPF。常见粉刺型(comedo type)或小叶中央型凝固性(centrilobular coagulative)坏死。大约1/3病例可见菊形团结构。癌组织内不见细胞间桥和细胞内角化现象。50%病例可见原位癌病变。

3) 电镜:癌细胞内可见张力原纤维,细胞间可见桥粒(向鳞状上皮分化)或微腺样结构(向腺样分化),但不见神经内分泌颗粒。有学者发现基底细胞癌的电镜特征与正常支气管上皮的中间细胞(intermediate cells)或上基底细胞(suprabasal cells)相似,提出本瘤的发生可能是多潜能的储备细胞(reserve cells)经过再生、增殖,继而发生恶性转化而逐步形成的。

4) 免疫组化:癌细胞对低分子量角蛋白(特别是CK5、CK6和CK19)呈一致的阳性,但对高分子量角蛋白(如CK10、CK11和CK4)的标记为阴性。此外,癌细胞对神经内分泌标记抗体呈阳性的一般不超过1种。

5) 鉴别诊断:

A. 基底细胞样鳞癌(basaloid-squamous carcinoma):属于鳞状细胞癌的一种变异型。组织学上癌组织内可见灶性的癌组织明显向鳞状上皮分化的特征,如细胞间桥或(和)细胞内角化,甚至角化珠的出现,但以基底细胞样癌细胞成分为主(大于50%)。

B. 小细胞肺癌(SCLC):基底细胞样癌在组织结构上和细胞形态上,与SCLC有许多相似之处。但SCLC癌细胞具有明显的神经内分泌性肿瘤的形态特征,如器官样结构、菊形团是两个最特征性的结构。SCLC的核分裂像更为多见。免疫组化或(和)电镜技术也是区别这两种肿瘤的重要手段。

本型预后差,5年生存率为10%～15%。

(3) 淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC) 是大细胞癌的变异型,其主要特点相似于鼻咽淋巴上皮癌,在癌巢内或癌巢间富于淋巴样细胞浸润。

肺LELC是一种罕见、独特类型的肺癌。Begin[34]于1987年报道首例肺LELC。韩安家等[35-36]复查了广州市四家医院病理科存档的10年(1985～1995)原发性肺癌病例共3663例,发现32例肺LELC(0.87%),是目前世界文献关于肺LELC最多例数的报道。迄今英文文献上共报道84例(包括韩安家等报道的32例)肺LELC[34～40],男性52例,女性32例,年龄在8～78岁。其中76例是亚洲人,仅8例是白种人。

1) 肉眼:肺LELC多为境界较清楚的圆形或椭圆形的单结节,最大直径1～8cm,平均3.5cm。切面多为灰白色,也可为粉红色、灰黄色、褐色或多彩状,多伴有出血、坏死。

2) 光镜下:多数病例为典型的LELC,即组织学上与鼻咽未分化癌的泡状核细胞癌亚型相似,表现为癌细胞境界不清,呈合胞体状聚集成堆,细胞呈圆形或椭圆形,核大,呈

空泡状，可见1～2个明显的嗜酸性核仁。部分病例癌组织内见灶性梭形细胞区或个别癌巢呈分层结构，但无细胞间桥或细胞内角化。癌细胞间见淋巴细胞浸润。癌组织可见灶性或大片坏死。核分裂数3～25个/10HPF，平均10个/10HPF。肿瘤间质为丰富的淋巴细胞、浆细胞浸润，有的可见淋巴滤泡形成(彩图3-60)。部分间质纤维组织增生明显或伴有胶原化。个别病例癌巢间质有异物巨细胞反应或(和)结核样反应。

3）电镜：肺LELC超微结构的主要特征是癌细胞胞质内可见明显的张力原纤维，且细胞间可见桥粒，显示肺LELC具鳞状上皮分化特点。

4）鉴别诊断：

A．低分化鳞癌：肺LELC具有明显的组织学和细胞学特征，诊断不会很困难。只是以前未被当做一种独立类型，而将其归为低分化鳞癌。与低分化鳞癌鉴别：①肺LELC属于大细胞癌，具有大细胞癌的组织学特征，如不见向鳞状上皮或腺上皮分化；而低分化鳞癌多少可见细胞内角化现象。②癌细胞核大，呈空泡状，核仁明显，癌细胞呈合胞体状聚集成堆，这与低分化鳞癌癌细胞境界相对清楚，部分区域可见癌巢周围的癌细胞呈栅栏状排列不同。③肿瘤间质有丰富的淋巴细胞、浆细胞浸润，甚至与癌细胞混杂在一起。

B．淋巴瘤：少数肺LELC病例癌细胞散在分布。这种类型需与淋巴瘤鉴别。首先多做切片，仔细寻找有无癌巢形成；其次可通过免疫组化，如上皮性标记抗体细胞角蛋白(cytokeratin)、癌胚抗原(CEA)，以及淋巴细胞标记抗体[如白细胞共同抗原(LCA)、B细胞(CD20和CD79)和T细胞(CD3和CD45R0)等]，很容易做出诊断。

5）预后：目前，文献上关于肺LELC的预后仅限于对个别病例的短期随访，初步显示这种特殊类型的肺癌有较好的预后。韩安家等[41,42]对26例肺LELC和84例肺非LELC的长期随访结果表明，肺LELC(2年和5年生存率分别为79.9%和53.5%)比非LELC(2年和5年生存率分别为59.5%和39.1%)预后好，且有统计学意义。影响肺LELC预后的因素，与瘤组织复发和坏死程度有关；而与EB病毒感染的关系尚需进一步研究。

6）病因学：韩安家等[35,36]采用原位杂交法检测EB病毒编码的非多聚腺苷尾的两个小RNA-EBERs，结果阳性率为93.8%(30/32)(彩图3-61)。采用免疫组化检测30例EBV-EBERs阳性的肺LELC，结果有15例(50%)表达潜在膜蛋白(LMP1)。现有文献对73例亚洲人肺LELC原位杂交检测EB病毒DNA或RNA，结果阳性率为97.3%(71/73)，而8例白种人肺LELC的EB病毒检测均为阴性，由此可见，肺LELC与EB病毒感染的相关性有一定的地域和种族特点。Pittaluga等对2例EBV-DNA阳性的肺LELC病例进行了Southern blot分析，结果显示EB病毒阳性的癌细胞呈单克隆性增生，提示EBV感染对肺LELC的发生有一定的作用。另外，有限的资料初步显示肺LELC患者多为非吸烟者，提示吸烟可能不是肺LELC发生的主要因素。

(4) 透明细胞癌(clear cell carcinoma)　大细胞癌的癌组织主要由大、胞浆丰富而透亮的癌细胞组成。

肺鳞癌、腺癌和大细胞癌组织内可有多少不等的透明细胞癌成分，但作为一种独立类型，肺透明细胞癌极其少见。

1）肉眼：肿瘤多属周围型，瘤组织与周围肺组织分界不清，直径大小不一，平均直径3.0cm。切面呈灰黄色，可伴有出血坏死。

2）镜下：具有特征性的是大多角形的肿瘤细胞胞质透亮(water-clear)或呈泡沫状。

瘤细胞胞质内可含有或不含糖原。核分裂可见。癌组织内不见向鳞状上皮和腺上皮分化的结构(彩图3-62)。

3) 电镜:癌细胞胞质内可见大量的粗面内质网和核糖体。可见张力丝(鳞状上皮分化)或微管腔形成(腺样分化)。部分病例的癌细胞胞质内见大量的糖原颗粒。

4) 免疫组化:癌细胞对上皮性标记抗体如cytokeratin、上皮膜抗原(EMA)等均呈阳性,但对波形蛋白(vimentin)和神经内分泌性标记抗体为阴性。

5) 鉴别诊断:

A. 转移性透明细胞癌:若肾脏、甲状腺、腮腺等部位的透明细胞癌转移到肺,其组织形态与肺透明细胞癌很相似。与转移性透明细胞癌鉴别,主要应结合临床检查和免疫组化检测,可资鉴别。

B. 透明细胞瘤(clear cell tumor)或糖瘤(sugar tumor):为肺内较为多见的而组织起源尚未明确(多数学者认为神经嵴起源;也有认为起源于血管周细胞、原始间充质细胞等)的良性肿瘤。瘤细胞胞质丰富,透亮或淡伊红染,细胞异型性不明显。与透明细胞癌的区别在于前者的间质血管丰富,主要为毛细血管和血窦。网状纤维染色可见网纤维围绕单个瘤细胞分布。PAS染色阳性,表明瘤细胞胞质内可能含有糖原。免疫组化瘤细胞对上皮性标记抗体为阴性,但对vimentin、NSE、HMB45、Leu-7和S-100蛋白等标记为阳性[43]。

6) 预后:肺透明细胞癌的预后与大细胞癌相似。

(5) 大细胞癌伴横纹肌样表型(large cell carcinoma with rhabdoid phenotype)

本型的癌细胞胞浆内含有明显嗜酸性包含体的大细胞癌。

1978年,Beckwith等报道了首例发生于小儿肾脏的恶性横纹肌样瘤(malignant rhabdoid tumor)。后来人们在肾外部位,如软组织、皮肤、肝脏、胸腺、前列腺、胃肠道、鼻咽、中枢神经系统、膀胱、子宫和肺等,也发现组织学上与肾脏恶性横纹肌样瘤相似的肿瘤,并提出采用"肾外横纹肌样瘤"(extra-renal rhabdoid tumor)来描述这些肿瘤,但至今"肾外横纹肌样瘤"这一概念仍未被当做一种独立的诊断名称,主要由于这些肿瘤的临床病理特征缺乏一致性。另外,这种肿瘤的细胞学特征可见于很多种肿瘤,如鳞癌、腺癌、移行细胞癌、未分化癌和肉瘤等。

肺肿瘤伴有横纹肌样表型的病例实属罕见,目前文献上仅报道9例[44,45],其中2例为腺癌,1例为肉瘤,6例为大细胞癌。大细胞癌伴横纹肌样表型的发病年龄25～71岁,平均51岁。

1) 肉眼:肿瘤最大直径1.3～8.0cm,平均4.6cm。边界不清。切面灰褐色,常伴有灶性出血坏死。

2) 镜下:癌细胞弥漫分布,境界清楚。具有诊断意义的形态特征是大细胞癌的部分或大部分(至少10%)癌细胞胞浆丰富、嗜酸性,且有大而圆的强嗜酸性的包含体。癌细胞核大,呈空泡状,核仁明显。部分癌细胞核偏位(彩图3-63)。

3) 电镜:癌细胞胞浆内有丰富的糖原颗粒,而光镜下的强嗜酸性包含体在电镜下为中间丝。个别病例癌细胞可见细胞突起和致密的核心颗粒,即向神经内分泌分化。

4) 特殊染色:具有横纹肌样表型的瘤细胞。未经淀粉酶处理,过碘酸-希夫染色(PAS染色)阳性;经淀粉酶处理后,呈阴性。证实细胞浆内含有糖原。但嗜酸性包含体PAS染色为阴性。

5）免疫组化：因癌细胞胞浆内含丰富的中间丝，免疫组化染色，癌细胞可同时表达vimentin、EMA和cytokeratin，但对肌源性标记抗体[如肌动蛋白（actin）、肌红蛋白（myoglobin）和HHF-35等]多为阴性。若肿瘤出现神经内分泌分化，则可呈NSE、chromogranin和synaptophysin阳性。

6）鉴别诊断：首先需结合临床病史，排除肾脏及肾外其他部位的恶性横纹肌样瘤、胃肠道的印戒细胞癌和皮肤的恶性黑色素瘤等发生肺转移。对于肺部原发肿瘤，则需与癌肉瘤、恶性黑色素瘤、横纹肌肉瘤、上皮样血管肉瘤、平滑肌肉瘤和浆细胞瘤等进行鉴别。

A. 癌肉瘤：大细胞癌伴有横纹肌样表型的癌细胞胞浆内丰富的嗜酸性小球，易误认为是横纹肌母细胞而诊断为癌肉瘤。两者区别在于后者成分多样，癌的成分包括鳞癌和腺癌，肉瘤性成分多为两种或两种以上，包括纤维、神经、肌肉、骨和软骨等。若有横纹肌母细胞，免疫组化肌红蛋白（myoglobin）、结合蛋白（desmin）为阳性。

B. 恶性黑色素瘤：本瘤的细胞特征在组织学上与大细胞癌伴横纹肌样表型有许多相似之处。但仔细寻找，恶性黑色素瘤细胞内可见多少不等的黑色素颗粒，必要时进行免疫组化染色，恶性黑色素瘤细胞S-100蛋白和HMB-45阳性，这些都与大细胞癌伴横纹肌样表型不同。

至于大细胞癌伴横纹肌样表型与其他肿瘤（如横纹肌肉瘤、上皮样血管肉瘤、平滑肌肉瘤和浆细胞瘤）的鉴别，根据组织学特征和免疫组化染色，相信与这些肿瘤的鉴别不会很难。

7）预后：本癌侵袭力强，预后差。Chetty等[45]观察了3例大细胞癌伴有横纹肌样表型，结果两例在诊断后6个月内死亡。

（五）肺腺鳞癌

腺鳞癌（adenosquamous carcinoma，ASC）由鳞癌和腺癌组成，属于混合性肺癌。每一种成分不能少于癌组织总量的10%。

腺鳞癌是肺癌少见的组织学类型，占原发性肺癌的0.6%～4%。国内资料1%～3%；我们的资料3.63%（300/8249）[11]。Mukaida等（1996年）报告腺鳞癌发生率为2.3%[46]。Hammond的动物实验模型显示腺鳞癌的发生率高达10.15%[47]。男性多见，好发于年长的吸烟者。肿瘤多位于肺外周，约占90%（9/11）；位于外周的组织学类型是以腺癌为主，和（或）腺癌、鳞癌所占量相似；中央型腺鳞癌以鳞癌为主。肿瘤部位的占有率类似于腺癌和鳞癌的分布。

（1）大体特点　腺鳞癌大体形态没有特异性。如果位于肺外周，多数呈单结节状，与周围肺组织分界不清；很少发生大片状坏死。

（2）镜下特点　肿瘤由腺癌和鳞癌混合组成。两种癌的成分多数呈互相交错；也可被纤维间质分隔，将两种成分呈区域性分布（彩图3-64，3-65）。两种癌的成分可以不同方式排列。在具体病例，两种癌的比例也是不同的。有三种组织学结构：

1）以腺癌为主：主要位于肺外周部，腺癌组织占据癌组织总量的大部分，但鳞癌不能少于10%。腺癌一般分化较好，为常见的亚型，如腺泡腺癌、乳头状腺癌，有细胞内外的黏液分泌物。黏液染色[爱先蓝（AB）或PAS]，癌细胞弥漫阳性；免疫组化，CEA呈强阳性，而CK弱阳性。

2）以鳞癌为主：多位于肺中央区。鳞癌占据癌组织的大部，但腺癌不能少于10%。鳞

癌一般呈中等分化，癌巢呈分层状结构，可见细胞间桥，偶有细胞内角化。在腺鳞癌组织中，能见明显角化或角化珠形成是很少的，约占0.6%。黏液染色，腺癌区呈弥漫阳性；而鳞癌部分偶见癌细胞内微滴状黏液。免疫组化，CK呈弥漫强阳性，CEA弱阳性。

3）腺癌、鳞癌几乎相等：这类型几乎全部位于肺外周。腺癌和鳞癌成分分化较低。腺癌可为实性腺癌，鳞癌可为小细胞鳞癌或基底细胞样鳞癌。此型预后比同期腺癌和鳞癌更差。相似于大细胞癌的预后。有作者认为在腺鳞癌中，低分化型比高分化型常见。黏液染色，灶性癌细胞呈阳性。免疫组化：CK、CEA癌细胞表达阳性，较弱；波形蛋白（vimentin）少数癌细胞可呈阳性表达。

在低分化腺鳞癌，仅凭光镜观察难于发现腺、鳞状上皮细胞结构特征，所以腺鳞癌发现率比实际发生率低；但在电镜下，却较易发现腺、鳞状上皮细胞超微结构特点。为数不少的低分化NSCLC，在电镜下可找到癌细胞向腺上皮和鳞状上皮分化的超微结构特点。在电镜下，腺鳞癌发生率远远超过0.6%～4%；McDowell资料显示，在电镜下腺鳞癌发生率占原发性肺癌的46%。我们的资料[1]显示电镜下腺鳞癌占原发性肺癌的10.5%。这说明原发性肺癌细胞分化的多向性。在实际材料中也显示，低分化腺鳞癌在电镜下呈现三类细胞：一类细胞具有腺上皮细胞特点，细胞呈腺样排列，丰富微绒毛，细胞质呈指状交错，出现细胞内腔，发达的高尔基体，丰富的黏液颗粒，显示细胞向腺上皮分化；另一类细胞具有发育程度不同的桥粒，胞质内张力原纤维，表示细胞向鳞状上皮分化；还有一类细胞，胞质内可同时发现细胞内腺腔、黏液颗粒、张力原纤维和细胞间桥粒，显示此类细胞具有向腺上皮和鳞状上皮双向分化的特点。只是由于细胞分化程度低，在光镜下难于辨认。

（3）腺鳞癌的诊断　必须严格遵守标准：腺癌和鳞癌各自占有不少于癌总量的10%。腺癌组织出现小灶性鳞癌，应诊断为腺癌伴少量鳞癌分化；鳞癌组织中出现小灶性腺癌，应诊断为鳞癌伴小灶性腺癌。因为癌组织生物学特性决定于癌的主要成分。只有腺癌和鳞癌组织不少于癌总量的10%时，才能诊断为腺鳞癌。纤支镜和经皮肺穿刺小标本伴有人为变态时，一般不做分类，或只限于分为SCLC或NSCLC。

（4）鉴别诊断　分化好的腺鳞癌在诊断上主要与低恶性黏液表皮样癌（low-grade malignancy mucoepidermoid carcinoma，L-MEC）鉴别。鉴别要点：①黏液表皮样癌位于段或亚段支气管，属中央部；腺鳞癌主要位于肺外周。②低恶性黏液表皮样癌，腺体为高柱状分化好分泌黏液的腺管，部分腺上皮可为透明细胞和嗜酸细胞；而腺鳞癌的腺体为腺泡腺癌或乳头状腺癌。③低恶性黏液表皮样癌鳞状上皮无角化，腺鳞癌可见角化。④低恶性黏液表皮样癌间质纤维常发生透明变；腺鳞癌间质纤维增生，但不发生透明变。

低分化腺鳞癌与高度恶化性黏液表皮样癌、实性腺癌、大细胞癌，在鉴别诊断上有一定难度。

1）高恶性黏液表皮样癌（high-grade malignancy mucoepidermoid carcinoma，H-MEC）：H-MEC腺体分化差可为实性，腺样结构不明显，鳞状上皮巢细胞异型明显，这与低分化腺鳞癌相似。在鉴别时注意两点：①H-MEC常发生在大支气管（段以上），属肺中央区；而低分化腺鳞癌好发于肺外周。②H-MEC在切片上可找到高分化低恶性黏液表皮样癌的结构。

2）实性腺癌：实性腺癌缺乏明确的腺腔结构，细胞异型性明显，与低分化腺鳞癌相似。鉴别要点在于实性腺癌的腺上皮分化呈均一性，而低分化腺鳞癌癌巢分化不均。①光

镜下：实性腺癌其腺上皮分化是均一性的，多取材总可以发现腺样结构的区域，分泌黏液的癌细胞弥漫，产生黏液量较多（黏液染色时更明显）。而低分化腺鳞癌结构不均，有的癌巢呈鳞状分化，可见分层结构、细胞间桥，难以找到癌细胞内的黏液滴；另一些癌巢呈腺上皮分化，找到不典型腺管样结构，含有黏液的癌细胞数量较多。在癌组织中，鳞癌和腺癌交错排列或呈区域分隔。黏液染色和免疫组化更容易区别鳞癌和腺癌部分。②在电镜下，更易区别实性腺癌和低分化腺鳞癌。实性腺癌在电镜下显示癌细胞向腺上皮分化；癌细胞形成腺腔样结构，细胞富于微绒毛、紧密连接，胞质内有丰富的黏液颗粒和发育良好的高尔基体。在低分化腺鳞癌，癌细胞部分呈腺上皮分化，部分呈鳞状上皮分化，有些细胞则同时具有腺上皮和鳞状上皮分化的超微结构特点。

3）大细胞癌：大细胞癌在光镜下不具有明确的腺样或鳞状分化的特点；但个别癌细胞可出现黏液滴，与低分化腺鳞癌不易区别。但低分化腺鳞癌多取材制片，光镜下总可以找到向腺上皮或鳞状上皮分化的组织学结构特点。黏液染色也有助于区别不同分化方向的癌组织。大细胞癌在光镜下缺乏腺癌或鳞癌的组织学特点，癌组织坏死较广泛。免疫组化检测，大细胞癌癌细胞对波形蛋白（vimentin）呈阳性表达。在低分化腺鳞癌与大细胞癌的鉴别上，电镜意义不大。因为在电镜下，大细胞癌病例大多数显示低分化腺癌、低分化鳞癌或低分化腺鳞癌的超微结构特点，只有为数不多的病例属于大细胞未分化癌。

（六）肺癌伴多形性、肉瘤样或肉瘤成分

(carcinoma with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements)

此类肺癌包括的类型有：①癌伴梭形细胞和（或）巨细胞（carcinoma with spindle and /or giant cells）：多形性癌（pleomorphic carcinoma），梭形细胞癌（spindle cell carcinoma），巨细胞癌（giant cell carcinoma）。②癌肉瘤（carcinosarcoma）。③肺母细胞瘤（pulmonary blastoma）。④其他。

癌伴多形性、肉瘤样或肉瘤成分（carcinoma with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements, CPSSE），是一组低分化非小细胞癌含有肉瘤或肉瘤样成分。

这类肿瘤是WHO（1999）在第3版肺和胸膜肿瘤组织学类型中增加的新类型[5]。这一组低分化、结构复杂、上皮性肿瘤为主、少见的肺恶性肿瘤，其中包括多形性癌、肉瘤样癌（单相和双相）、梭形细胞癌、巨细胞癌、癌肉瘤和肺母细胞瘤，这些肿瘤代表着上皮和间叶分化的连续性。

肺巨细胞癌在WHO 1981年的分类中作为大细胞癌的亚型，而本次将其归属于CPSSE项下，说明已认识到巨细胞癌不是单一的上皮性肿瘤。事实上，巨细胞癌组织中，还包含各种同源性的肉瘤成分，如纤维肉瘤、平滑肌肉瘤和恶性纤维组织细胞肿瘤等。将巨细胞癌从大细胞癌类型中分出是符合实际情况的。但在治疗和预后方面，肺大细胞癌和肺巨细胞癌可能不会有太大差别。这寄望于肺癌分子生物学研究和临床资料的积累。

肺多形性癌是一组低分化非小细胞癌，成分多样，构象复杂，将其确立为独立类型，为肺癌组织学诊断标准化创设了条件。

本次分类为肺癌肉瘤的组织学诊断规定了严格的标准，即肉瘤成分必须是异源性的，如骨肉瘤、软骨肉瘤和横纹肌肉瘤等。在癌组织中出现的梭形细胞，免疫组化检测，上皮标记呈阴性，波形蛋白（vimentin）呈阳性，则属于肺多形性癌，而不是肺癌肉瘤[5]。

免疫组化：在CPSSE 中既含有上皮分化的癌，亦含有间叶分化的肉瘤成分。所以这类肿瘤免疫组化呈双相性，即肿瘤组织对上皮标记物（如CK、EMA 和CEA），以及间叶标记物波形蛋白（vimentin），同时出现阳性。此外，对 actin、desmin、myoglobin、S-100 蛋白、Mac387、α-抗胰蛋白酶（AAT）或α 抗胰糜蛋白酶（AACT）、溶菌酶（lysozyme）等，可有不同程度阳性表达。但日常活检诊断，并不要求每例进行免疫组化检测，只是对某些分化低，分类上不确定时，才选用相关抗体进行免疫组化检测，以作最后诊断。例如，在切片中癌组织成分可以确定，亦发现有软骨肉瘤或骨肉瘤成分，则肺癌肉瘤诊断可以成立。其包含的梭形细胞，是未分化癌？还是纤维肉瘤或平滑肌肉瘤？不必深究。因为其并不影响肺癌肉瘤的诊断。如果是科研，又当别论了。

在肺小细胞癌组织中，无论出现何种特征的肉瘤成分，都归属于复合性小细胞癌，而不是CPSSE。

1. 癌伴梭形细胞和（或）巨细胞

癌伴梭形细胞和（或）巨细胞（carcinoma with spindle and (or) giant cell）。此型又分为多形细胞癌、梭形细胞癌和巨细胞癌。

（1）多形细胞癌（pleomorphic carcinoma，亦称多形性癌）　多形性癌是属于低分化非小细胞癌。在鳞癌、腺癌或大细胞癌中含有梭形细胞和（或）巨细胞；或者癌组织仅由梭形细胞和巨细胞组成。二者统称为多形性癌[5]。

多形性癌中梭形细胞和（或）巨细胞成分不能少于癌总量的10%，否则只能诊断为低分化腺癌或低分化鳞癌。在多形性癌诊断中，出现腺癌和鳞癌成分，应给予标明，如多形性癌（伴鳞癌或腺癌）。出现小灶性的大细胞癌，则不必特别标明，因为在多形性癌中，小灶性大细胞癌的存在是很常见的。多形性癌中出现小细胞癌成分，则称为复合性小细胞癌。

肺多形性癌少见。在以往文献中，绝大多数把多形性癌归属于肺癌肉瘤或肺母细胞瘤。虽然1994 年Fishback 等首次使用肺多形性癌的名称[48]，但未能被广泛采用。因此，肺多形性癌确切发病率需要更多的资料积累。据现有的零星资料表明，肺多形性癌在肺恶性肿瘤中占0.28%～0.67%[49～52]。男性多见，男女比例为4.9～9∶1。好发于中老年人，发病高峰年龄为50～70 岁。大多数患者具有长期吸烟史。临床症状为咳嗽、咳痰、咯血和患侧胸痛[49,53]。

1）肺多形性癌大体检查：肿瘤可发生在左右肺和上下各叶，统计学上无明显差别。肿瘤可位于肺中央——中央型，也可位于肺外周——外周型。有资料显示，中央型多见于外周型（6∶4）[49]。但亦有资料显示，外周型较中央型常见（12∶4）[53]。肿瘤大小为2～9cm，平均直径为5.9cm。切面呈灰白或鱼肉样，可见坏死出血灶；肿瘤与周围肺组织分界不清。大体形态与常见的非小细胞癌相似。

2）组织学特点：肺多形性癌低分化、成分多样、结构复杂。概括地说，是低分化非小细胞癌伴同源性肉瘤成分。具体来说，多形性癌包括：腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌、梭形细胞和巨细胞。这些肿瘤成分可有多种不同组合方式，形成复杂的构象。具体的组合包括：①腺癌与梭形细胞或（和）巨细胞；②鳞癌与梭形细胞或（和）巨细胞；③大细胞癌与梭形细胞或（和）巨细胞；④腺鳞癌与梭形细胞或（和）巨细胞；⑤梭形细胞与巨细胞。在上述组合中，以腺癌与梭形细胞、鳞癌与梭形细胞、梭形细胞与巨细胞的组合形式最为常见（彩图

3-66)。而Matsui等[53]的材料显示,在多形性癌组合中,以鳞癌与梭形细胞、腺鳞癌与梭形细胞、腺癌与梭形细胞的组成为常见类型。

3）免疫组化：多形性癌组织中,对上皮标记物,如CK和EMA,所有上皮成分呈弥漫强阳性表达;而梭形细胞和巨细胞可部分表达阳性(彩图3-67)。间叶标记物(vimentin),上皮成分阴性表达;而梭形细胞和巨细胞亦有部分细胞阳性表达。actin和S-100蛋白在部分梭形细胞呈阳性表达。Mac387或AAT、AACT、溶菌酶(lysozyme)可在部分梭形细胞和巨细胞呈阳性表达。免疫组化在多形性癌中的应用,主要为:用上皮标记物确证梭形细胞是否是癌的分化;区别癌组织是否含有异源性肉瘤成分,如横纹肌肉瘤。

4）多形性癌的诊断：要注意下列几个原则:①非小细胞癌所含的梭形细胞和巨细胞不能少于癌总量的10%,这是严格的诊断标准,必须遵循。②上皮标记物在癌组织中呈确定的阳性表达,而梭形细胞是否是阳性,不影响多形性癌的诊断。③癌组织HE切片或免疫组化没有异源性肉瘤成分存在。④癌组织一旦出现小细胞癌成分,则归属于复合性小细胞癌。

5）鉴别诊断：肺多形性癌应与下列肿瘤进行鉴别。

A. 肺癌肉瘤：肺多形性癌在上一个世纪,绝大多数诊断为肺癌肉瘤。这是因为对肺癌肉瘤中的肉瘤成分没有严格的标准,只要癌组织中出现恶性间叶成分,便被诊断为肺癌肉瘤。在WHO第3版(1999年)分类中强调只有当非小细胞癌组织中出现异源性肉瘤成分,如骨肉瘤、软骨肉瘤和横纹肌肉瘤等,才能诊断为肺癌肉瘤。

B. 肺母细胞瘤：肺多形性癌组织中,可存在腺癌组织和梭形细胞成分,结构上与肺母细胞瘤有相似之处。在以往资料中,也确实有一部分被诊断为肺母细胞瘤的案例应是肺多形性癌。肺母细胞瘤的腺样成分,可以分化很好呈直管状,像胚胎期的肺;亦可呈高分化胎儿性腺癌伴子宫内膜样形态特点;同时伴有原始间叶成分。因此,在结构上相似于肺多形性癌。但肺多形性癌的上皮成分,呈低分化,不论是腺癌或鳞癌具有明显异型性,这有别于肺母细胞瘤的上皮成分。肺多形性癌的梭形细胞和巨细胞有别于肺母细胞瘤原始间叶成分,且肺母细胞瘤的间叶成分可伴有横纹肌源性分化,恶性骨和软骨成分。

C. 巨细胞型恶性纤维组织细胞瘤(G-MFH)：肺多形性癌如果由梭形细胞癌和巨细胞癌组成,则形态上类似于G-MFH。但前者上皮标记物,如CK、EMA,肿瘤细胞弥漫阳性;而后者呈阴性表达或小灶性弱阳性。组织细胞抗原标记物,如Mac387和(或)AACT、溶菌酶等,前者个别细胞阳性;而后者不论是梭形细胞或巨细胞皆可呈确定的阳性。此外,G-MFH常规HE切片上,梭形瘤细胞呈席纹状(storiform)结构,存在较多的黄色瘤细胞和炎症细胞,这也有别于肺多形性癌。

D. 大细胞癌和梭形细胞癌：当肺多形性癌由梭形细胞和巨细胞组成,而巨细胞数量较少,形态不典型,则可类似于大细胞癌或梭形细胞癌。但大细胞癌和梭形细胞癌结构均匀,细胞单一,这有别于肺多形性癌。如若大细胞癌和梭形细胞癌,伴有腺癌和(或)鳞癌、巨细胞癌,则应归属于肺多形性癌。

此外,肺多形性癌应与低分化腺癌、低分化鳞癌和低分化腺鳞癌鉴别。

6）肺多形性癌预后较差：在一组随访资料[49]显示,50%患者于术后18个月内死亡。Matsui[53]资料,50%患者在治疗后,于28个月内死于肿瘤复发或治疗后合并症,五年生存率为12.12%。但Nakajima等认为,肺多形性癌与一般NSCLC在预后上没有统计学上的

区别[51]。

(2) 梭形细胞癌(spindle cell carcinoma) 由单一的梭形肿瘤细胞组成的癌,称为梭形细胞癌。

由于梭形细胞癌缺乏呈腺癌或鳞癌分化的特点,所以应属于未分化癌的范畴。仅仅是由于癌细胞呈一致性的梭形而有别于肺大细胞癌、肺多形性癌。

由清一色梭形肿瘤细胞构成的肺癌是极其罕见的。梭形细胞癌大多数作为低分化腺癌、低分化鳞癌、低分化腺鳞癌和肺多形性癌的组成部分。它的出现,在组织学上代表着肺多形性癌发展的连续性。生物学特性也显示与肺多形性癌相似的侵袭性。因此,梭形细胞癌与多形性癌属于同一类型。

1) 大体和镜下:梭形细胞癌在大体上与其他低分化非小细胞癌相似。肿瘤边界不清,灰白、灰红或棕黄色,易见坏死、出血。镜下,癌细胞弥漫浸润,或呈编织状,像肉瘤样生长。瘤细胞梭形、多角形,大小形态呈多形性;空泡状核,核仁明显,核分裂异常活跃,可见病理性核分裂(彩图3-68)。

2) 免疫组化:上皮标记物CK、EMA呈弥漫、强阳性表达。

3) 梭形细胞癌的诊断:①单一的梭形肿瘤细胞,呈肉瘤样生长。②免疫组化,上皮标记物CK、EMA呈弥漫、强阳性表达。

如果梭形细胞癌混合有别的非小细胞癌成分,则属于肺多形性癌。

上皮标记用于确证肿瘤细胞上皮性分化。如果梭形肿瘤细胞,CK和EMA呈阴性表达,则需进一步做间叶组织标记物的检测,如波形蛋白(vimentin)、肌动蛋白(actin)、结合蛋白(desmin)、肌红蛋白(myoglobin)、S-100蛋白和组织细胞抗原,确定梭形细胞分化方向。

4) 鉴别诊断:应与下列肿瘤区别。

A. 单相恶性间皮瘤:外周型肺梭形细胞癌侵及胸膜,引起与胸膜间皮瘤相似的临床表现。两者细胞形态组织结构也类似。单凭光镜,难以区分。应做免疫组化检测。间皮瘤呈双相分化,因此vimentin和CK、EMA瘤细胞呈明确阳性;而梭形细胞癌,对上皮标记抗体呈阳性表达。癌组织对vimentin只有少数细胞呈弱阳性。

B. 纤维肉瘤(fibrosarcoma):梭形细胞癌与纤维肉瘤在细胞形态和结构上相似。当梭形肿瘤细胞,对上皮标记物CK、EMA呈阴性表达,说明肿瘤细胞缺乏癌的分化。作vimentin检测,呈阳性,而肌源性标记物、组织细胞抗原标记物、S-100蛋白皆呈阴性,则诊断为纤维肉瘤,不是梭形细胞癌。

梭形细胞癌还应与平滑肌肉瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤和恶性神经鞘瘤鉴别。

(3) 巨细胞癌(giant cell carcinoma) 巨细胞癌仅由高度多形性、多核和(或)单核的肿瘤性巨细胞组成的大细胞癌。

单一成分的肺巨细胞癌是极其罕见的。多数情况下,巨细胞癌作为多形性癌的一部分。巨细胞癌在1981年WHO分类中,作为大细胞癌的亚型(变异型);1999年分类将其归属于CPSSE类型,这可能考虑到巨细胞癌癌细胞高度多形性,其生长方式更相似于肉瘤。

1) 病理学特点:巨细胞癌是高度恶性的肿瘤,其大体形态与多形性癌相似。镜下,巨细胞癌的组织学结构具有特征性:①癌组织由单核或多核、大的、多角形细胞组成;癌细胞大小悬殊,胞浆丰富,嗜酸性。②癌细胞间离散(dyscohesive),不似一般癌细胞紧密聚集。③癌细

胞核大小形态不一,高度异型性,核深染、呈粗颗粒状染色质,核仁明显;核分裂易见,可见病理性核分裂。④癌细胞间和癌细胞内可见大量中性粒细胞和淋巴细胞浸润(彩图3-69)。

巨细胞癌镜下结构是比较特异的,准确的诊断要多取材,小心排除梭形细胞和各类型的非小细胞癌的混合。巨细胞癌一旦混合梭形细胞或(和)任何一种非小细胞癌的成分,则归属于多形性癌。若伴有小细胞癌成分,则称为复合性小细胞癌。

2)鉴别诊断:巨细胞癌要与下列肿瘤鉴别。

A. 多形性癌:多形性癌有时可出现多量的巨细胞,成为显著特征;而梭形细胞和非小细胞癌的存在却被掩盖,可被诊断为巨细胞癌。因此,必须强调,巨细胞癌的诊断是清一色的巨大怪异的肿瘤细胞伴有明显的炎症细胞浸润。

B. 巨细胞型恶性纤维组织细胞瘤(巨细胞型恶纤组):巨细胞型恶纤组的镜下可出现多量的单核和多核的巨细胞,其中包括瘤巨细胞和反应性的破骨细胞样巨细胞,亦可伴有多少不等的炎症细胞,结构类似巨细胞癌。两者鉴别点:①巨细胞癌成分必须单一;而巨细胞型恶纤组成分复杂,除巨细胞和炎症细胞外,还有呈席纹状(storiform)结构的梭形细胞。②巨细胞型恶纤组的外围常出现反应性骨样组织,而巨细胞癌则没有。③巨细胞型恶纤组对组织细胞抗原和波形蛋白呈普遍的阳性反应,CK等上皮标记物呈阴性反应。巨细胞癌则相反,对CK、EMA等上皮标记物呈弥漫阳性;而对组织细胞抗原和波形蛋白等呈阴性或个别阳性[54]。

C. 转移性甲状腺未分化癌、乳腺巨细胞癌:甲状腺未分化癌的巨细胞型和乳腺巨细胞癌,镜下的结构与肺巨细胞癌非常相似,难以区别。关键是要找到原发癌;甲状腺巨细胞癌与乳腺巨细胞癌若发生肺转移,原发癌的器官应出现明显肿块;且转移癌大多是多结节。

3. 癌肉瘤

肺癌肉瘤(carcinosarcoma)是高度恶性的肿瘤。瘤组织由非小细胞癌与异源性肉瘤成分构成——如软骨肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤。而若缺乏异源性肉瘤成分,则归属于多形性癌。

在以往文献报道的肺癌肉瘤,按1999年WHO诊断标准,则绝大多数属于肺多形性癌。这样划分肺多形性癌和肺癌肉瘤,在分子生物学和临床治疗、预后方面有无差别,需要有更多的资料积累。在病理诊断上,为使肺癌肉瘤的诊断更加统一和规范,制定诊断标准,虽有点武断,却有利于交流。

肺癌肉瘤是罕见的肺恶性肿瘤。由于诊断标准近年才确定,故准确的发病率有待进一步的研究。徐志龙等[50]资料显示,肺癌肉瘤约占肺恶性肿瘤的0.07%,远比肺多形性癌低(0.28%)。据美国和日本资料,肺癌肉瘤分别占切除肺癌标本的0.2%和0.6%。多见于老年男性嗜烟者。男女之比为5～11∶1。发病年龄,40～80岁,发病高峰年龄60～80岁;85%患者诊断时的年龄为50～80岁[55,56]。

(1)临床表现　主要为咳嗽、胸痛、血痰、缺氧和支气管感染症状。发生在肺的大支气管,肿瘤多突向支气管腔引起支气管腔不同程度的阻塞,病人出现症状较早,主要为咳嗽、血痰、缺氧和肺炎症状。而发生在肺外周,早期缺乏症状,随着肿瘤侵犯纵隔、胸膜和胸壁,患者出现胸痛、胸水;此时常发生淋巴道转移或肺内转移。肿瘤的发生上叶多于下叶,上、下叶之比约为2∶1。

(2) 大体表现　肿瘤多数位于肺门,占75%;而肺外周占25%。位于肺门者,肿瘤多突向支气管腔,因早期出现明显症状,故发现时体积往往较小;位于外周,因早期缺乏临床症状,当侵犯邻近组织或器官引起相应的临床症状时,肿物往往较大。肿瘤最大直径1.5～15cm,2～6cm 大小肿物占50%,平均直径6～6.9cm。肿物切面无包膜、边界不清;灰白色或呈鱼肉样,常伴出血、坏死而呈棕红或灰黄色。

(3) 镜下特点　肿瘤包括恶性上皮成分和恶性间叶成分。

1) 恶性上皮性成分:低分化非小细胞癌。包括鳞癌、腺癌、腺鳞癌、大细胞癌、梭形细胞癌。以鳞癌多见,腺癌其次;腺鳞癌、大细胞癌、梭形细胞癌更为少见。由于对腺鳞癌的诊断标准,不同的作者掌握的严紧度不一致,故腺鳞癌在癌肉瘤中出现的频率,有些作者认为是最高的。

2) 恶性间叶成分(肉瘤):肺的异源性肉瘤包括骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤。这些肉瘤成分在癌肉瘤中出现的频率,从高到低排列,依次为:骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤。但这些肉瘤成分单独出现较为少见;大多数以混合形式出现。其中又以骨肉瘤和软骨肉瘤混合最为多见;其次为上述三种肉瘤成分同时存在。癌肉瘤中各种非小细胞癌和肉瘤成分以不同组合形式存在,在临床治疗和预后上有何意义,仍不清楚。

癌肉瘤组织结构比较复杂,且常伴坏死。因此,纤支镜或经皮肺穿刺小标本,不易确诊。最后确诊来自于手术切除标本和尸解材料。

(4) 癌肉瘤的组织学诊断　明确了其诊断标准——低分化非小细胞癌与异源性肉瘤成分共同存在,诊断并不困难。由于瘤组织可能分化很低,为了确证上皮分化和横纹肌肉瘤分化,免疫组化检测是有帮助的。

为了确证癌分化,建议细胞角蛋白、EMA 和CEA 联合使用。因为单一上皮抗原标记检测结果,不能全面反映肿瘤上皮分化的真实性。有作者报告12 例的癌肉瘤,免疫组化以确证上皮分化。其结果,细胞角蛋白,9 例(+),3 例(-)。EMA,3 例细胞角蛋白表达阴性,而EMA 表达阳性。另一组材料,5 例癌肉瘤,细胞角蛋白3 例(+),2 例(-)。CEA,3 例(+),其中2 例细胞角蛋白呈阴性表达。因此,细胞角蛋白、EMA、CEA 对确认肿瘤组织向上皮分化时,联合运用可以起到互补作用,可以更全面确定肿瘤组织是否呈上皮分化。

癌肉瘤中低分化的横纹肌成分,在常规的光镜下难以确定。为了确定癌肉瘤组织中含有横纹肌肉瘤成分,可做结合蛋白和肌红蛋白联合检测,若同时表达阳性,则可以确认肿瘤组织含有横纹肌肉瘤成分。

梭形细胞成分,做电镜检查,可以证实肿瘤多源分化。

癌肉瘤组织中若发现小细胞癌的成分,则称为复合性小细胞癌。

(5) 鉴别诊断

1) 恶性畸胎瘤(malignant teratoma):纵隔恶性畸胎瘤,可侵犯纵隔周围肺组织,结构上可有恶性上皮成分和恶性间叶成分。因此相似于肺癌肉瘤。在鉴别时应注意:①主瘤的位置:纵隔恶性畸胎瘤原发于纵隔,向周围侵犯,主瘤位于纵隔;而肺癌肉瘤,可原发于肺门支气管,从支气管向纵隔和周围肺实质扩展,主瘤位于较大的支气管腔内。②早期症状:肺门的肺癌肉瘤,由于阻塞支气管腔,所以早期即可出现临床症状——咳嗽、血痰和支气管感染症状,此时肿瘤体积较小;纵隔恶性畸胎瘤原发于纵隔,由于纵隔结构特点,肿瘤体积较小时不出现临床症状,当出现临床症状时,肿瘤体积已相当巨大,周围侵犯也已异

常显著。③发病年龄和生活习惯：畸胎瘤常是先天性，发病年龄较轻；肺癌肉瘤多见于老年男性嗜烟者。④组织结构：恶性畸胎瘤成分复杂，除常见的腺上皮、被覆上皮、纤维组织、肌组织、骨和软骨外，还常见神经组织——神经管结构、神经胶质和神经元、神经纤维束；此外，还常出现生殖系统肿瘤成分——绒毛膜上皮癌、精原细胞瘤、胚胎性癌和内胚窦瘤等。肺癌肉瘤组织成分比较简单，由非小细胞癌与异源性肉瘤组成。

2）肺多形性癌：主要鉴别点是肿瘤组织是否出现异源性肉瘤。肺多形性癌表现为混合性低分化非小细胞癌与同源性肉瘤成分；肺癌肉瘤则为混合性非小细胞癌与异源性肉瘤。

肺癌肉瘤是高度恶性肿瘤。手术切除肿瘤加化疗、放疗，是常规的治疗手段；但预后差。Gebauer（1982 年）资料，术后平均生存时间为 9 个月；2 年生存率不超过 10%。Cabarcos 等（1990 年）报告，术后仅有 20% 患者生存期可达 6 个月。

3. 肺母细胞瘤

肺母细胞瘤（pulmonary blastoma）是发生于肺的双相性肿瘤。含有原始的上皮成分，相似于高分化胎儿性腺癌；同时含有原始的间叶基质成分，可伴有灶性的骨肉瘤、软骨肉瘤或横纹肌肉瘤。

1945 年，Barrent 等首次描述肺母细胞瘤的组织结构，作者用“一种少见的胸部肿瘤”为题。此后，1952 年，Barnard 又以“肺胚胎瘤”（embryoma of the lung）再次报道本瘤病理学特点。1961 年，Spencer 以“肺母细胞瘤”（pulmonary blastoma）再报道 3 例。1983 年，Francis 等再次以肺母细胞瘤报道83 例。以后文献中陆续有临床病理、免疫组化和超微结构的研究报告。但作者采用名称不同。除肺胚胎瘤、肺母细胞瘤外，尚包括胎儿型肺腺癌、高分化腺癌、高分化胎儿性腺癌、肺内胚层瘤等名称。

肺母细胞瘤是成人肺内常见的具有双相分化的恶性肿瘤。女略多见于男，女男之比为 1～2∶1。80%以上患者有长期吸烟史。多见于成人，20 岁以下患者占20%，平均发病年龄 43 岁，高于胸肺母细胞瘤，低于高分化胎儿性腺癌。

（1）临床情况　　肺母细胞瘤25%～40%可无症状。肿瘤逐渐增大，个别患者病程可长达6 年。常见的症状有咳嗽、胸痛、血痰、缺氧、体重下降、发热和胸腔积液。术前纤支镜和细针穿刺诊断率为 1/3。治疗为手术切除，辅以化疗。预后差，与普通型非小细胞癌一样[82]。2 年生存者有1/3；5 年生存率为16%；10 年生存率为8%。预后与临床分期明显相关。Ⅰ期5 年生存率可达 25%。

（2）病理特点　　肺母细胞瘤发生的部位以右肺略多于左肺，上叶多于下叶。分为肺门型和周围型，周围型为多见。周围型与肺门型之比为3∶1。肿瘤体积较大，平均直径超过5cm；边界较清，无包膜。若发生于肺外周，呈孤立肿块；若发生在肺门，则位于支气管内呈息肉状突起。切面肿胀、质软，灰白色、鱼肉样，如有出血坏死，呈淡红色、灰黄色，可发生囊性变。

镜下：肿瘤组织呈双相分化，含有原始上皮成分和原始间叶组织[57]。原始上皮成分形成分支状腺管，没有纤毛，相似胎儿的肺小管。腺管被覆单层或复层柱状上皮；胞浆透亮；核小深染或多形核。出现核上或（和）核下糖原性空泡，形态上相似于子宫内膜腺体。但上皮成分可呈实性条索、彩带状，上皮巢呈基底细胞样或小菊形团样腺体，少量黏液可见于

腺体内。鳞状桑葚体(squamoid morules)细胞巢，在肺母细胞瘤少见。结构与高分化胎儿性腺癌相似。该小体电镜下呈Ⅱ型肺泡上皮分化，且具有表面活性阿朴蛋白(surfactant apoprotein)。

肺母细胞瘤另一组成部分为胚胎性或原始间叶组织。由小圆形、卵圆形或梭形细胞组成，基质黏液变。在原始间叶组织中，可见灶性分化成熟的横纹肌肉瘤、软骨肉瘤和骨肉瘤或脂肪肉瘤，其余主要成分为纤维肉瘤(彩图3-70)。

(3) 免疫组化　肺母细胞瘤免疫组化表达丰富多彩[58]。对上皮标记物(如CK、CEA)，上皮性腺管呈弥漫阳性；原始间叶细胞少量表达CK。表面活性阿朴蛋白则腺管上皮和桑葚体细胞可表达阳性。嗜铬粒素A(CgA)和NSE在腺体64%阳性，桑葚体72%阳性；波形蛋白、肌特异性肌动蛋白(MS-actin)和结合蛋白间叶细胞阳性。如肿瘤向横纹肌和软骨分化，则可表达肌红蛋白和S 100蛋白阳性。

(4) 电镜下　肿瘤组织也显示双相分化特点。有些瘤细胞呈上皮分化，而有的瘤细胞则呈间叶分化。

(5) 肺母细胞瘤诊断根据　①成年人，嗜烟。②肿瘤位于肺内(肺门或外周)。③镜下具有典型的双相分化。原始上皮成分，形成高分化腺癌具有子宫内膜腺体形态特点，可伴鳞状桑葚体；原始间叶成分，呈小圆形、卵圆形或梭形、胞质少而核深染的未分化细胞，其中部分细胞呈横纹肌、软骨、骨和脂肪分化。

(6) 鉴别诊断　肺母细胞瘤以往命名比较混乱，结构复杂，与某些肿瘤结构相似。因此，在做最后诊断之前，应与下列肿瘤鉴别。

1) 高分化胎儿性腺癌(WDFA)：以往文献将本瘤与肺母细胞瘤等同看待，认为是单相的肺母细胞瘤。但随着资料积累，发现WDFA和肺母细胞瘤两者之间还是存在着较明显的区别。①发病年龄：WDFA的最小年龄为12岁；而肺母细胞瘤有8%患者年龄小于10岁，平均年龄为43岁。②发病率：一般认为肺母细胞瘤比WDFA多见。1990年以前文献记载的WDFA仅为10例；而肺母细胞瘤截止到1983年文献记录的已超过80例。但美国武装力量病理研究所(AFIP)的资料则认为WDFA与肺母细胞瘤发生率之比为1∶1。这些差异产生，可能同诊断标准不一致有关。未来20年的资料将会更确切地表明两者发生率的实际情况。③预后：WDFA预后好，5年生存率超过90%；而肺母细胞瘤5年生存率为16%～25%。④p53：WDFA无变异；而肺母细胞瘤常有p53突变。⑤组织结构：WDFA，上皮成分是恶性的，间叶成分是良性的；而肺母细胞瘤，间叶成分为肉瘤。WDFA常见桑葚体结构，而肺母细胞瘤偶见或不见。

2) 胸肺母细胞瘤(pleuropulmonary blastoma，PPB)：胸肺母细胞瘤，镜下具有双相结构，又常发生于肺部，故与肺母细胞瘤相似。在过去文献中，经常将两者混为一谈，只是将胸肺母细胞瘤称为儿童型；而将发生于肺内、成人的肺母细胞瘤，称为成人型。其实成人型肺母细胞瘤有8%可见于儿童，而胸肺母细胞瘤最大的年龄不超过12岁。因此，胸肺母细胞瘤与肺母细胞瘤的区别，发病年龄不是惟一的。它们之间的鉴别包括：①根据WHO(1999年)组织学分类，肺母细胞瘤属于肺恶性上皮性肿瘤范畴；而胸肺母细胞瘤则属于软组织肿瘤。②在肿瘤概念上也有区别：肺母细胞瘤　双相分化的肿瘤，含有原始上皮性成分，相似于高分化胎儿性腺癌；其原始间叶基质可含有软骨肉瘤、骨肉瘤或横纹肌肉瘤。而胸肺母细胞瘤　一囊性和(或)实性肉瘤，囊壁被覆良性、化生的纤毛上皮。很显然，

肺母细胞瘤属于特异的癌肉瘤，而胸肺母细胞瘤属于肺肉瘤，上皮成分是化生的、良性的囊壁。在分子遗传学方面有何差异，有待进一步研究。③发病年龄：肺母细胞瘤多见于成年人嗜烟者，平均发病年龄43岁；胸肺母细胞瘤多见于1～4岁婴幼儿，10岁以下者占90%。④发生部位：肺母细胞瘤，发生于肺内；而胸肺母细胞瘤，除发生于肺内，也可发生于胸膜、纵隔等肺外组织。⑤组织学特点：肺母细胞瘤含有原始上皮成分，相似于高分化胎儿性腺癌，具有子宫内膜腺体形态特征；其原始间叶肉瘤可含有灶性软骨肉瘤、骨肉瘤和横纹肌肉瘤。而胸肺母细胞瘤更相似于葡萄状横纹肌肉瘤结构，特别是囊性型。囊壁被覆纤毛柱状上皮，囊壁下为形成层(cambium layer)。形成层上部在原始间叶细胞间有束状不成熟的横纹肌母细胞；成熟的横纹肌细胞可见明显横纹，此类细胞位于形成层下部。实性区，由分化和(或)间变肉瘤成分构成，包括胚胎性横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、软骨肉瘤和间变性未分化肉瘤；混合着无恶性特征的上皮成分，如支气管上皮和成熟的鳞状上皮。如肿瘤发生于胸膜或纵隔，肿瘤组织内可缺乏上皮成分。⑥大体表现：肺母细胞瘤为实性肿块；胸肺母细胞瘤可呈囊性，亦可为实性，切除送检的标本囊性多于实性。⑦免疫组化表达：两者肉瘤区，对波形蛋白、结合蛋白、肌红蛋白、S-100蛋白有不同程度的表达。但胸肺母细胞瘤对组织细胞抗原亦呈阳性表达；而肺母细胞瘤对CK亦有少量细胞呈阳性表达。上皮区，肺母细胞瘤CgA和NSE的阳性率分别为64%和74%，对降钙素(calcitonin)亦有少量瘤细胞呈阳性表达。而胸肺母细胞瘤只是肉瘤区有少量瘤细胞对NSE呈阳性表达。⑧预后：胸肺母细胞瘤比肺母细胞瘤预后要好。肺母细胞瘤术后5年生存率为16%～25%，10年生存率为8%；而胸肺母细胞瘤，术后长期生存率，实性型25%～50%，囊性型>50%。

3）肺癌肉瘤：肺母细胞瘤和肺癌肉瘤同属双相分化的肺恶性肿瘤，但两者亦有不同。①发病年龄：肺癌肉瘤发病高峰年龄60～80岁，50岁以下的占15%；肺母细胞瘤平均年龄43岁，20岁以下占20%。②性别：肺癌肉瘤，男性多见，男女之比为5：1～11：1；肺母细胞瘤女性稍为多见，男女之比为1：1～1：2。③组织学特点：肺癌肉瘤镜下是非小细胞癌与异源性肉瘤。非小细胞癌属低分化癌，且多数呈混合性，如腺癌与鳞癌混合；肉瘤也多属间变性的横纹肌肉瘤、骨肉瘤等。而肺母细胞瘤，上皮部分为高分化胎儿性腺癌，呈单一性；肉瘤可以是分化性或间变性的横纹肌肉瘤、骨肉瘤或纤维肉瘤。④预后：肺癌肉瘤预后差。肺癌肉瘤术后平均生存时间为9个月，2年生存率<10%；肺母细胞瘤2年生存率>30%，5年生存率16%～25%。

此外，肺母细胞瘤还应与纵隔的恶性畸胎瘤和转移性肾母细胞瘤、子宫内膜癌鉴别。

（七）类癌肿瘤

类癌(carcinoid)肿瘤的生长方式具有特征性。瘤细胞呈器官样(organoid)、条索样、胰岛样、栅栏状、彩带样(ribbon)或菊形团样排列；瘤细胞巢之间具有丰富的毛细血管网。这些结构上的特点提示肿瘤呈神经内分泌分化。而瘤细胞的特点为：瘤细胞大小形状均匀一致；具有中等量、呈嗜酸性、微粒状胞浆；核染色质微粒状，无核仁或具不清晰的小核仁。瘤细胞出现小核仁多见于不典型性类癌。

类癌是低度恶性的肺神经内分泌肿瘤。肺神经内分泌肿瘤包括一组肿瘤，形成肿瘤谱系。一端为低度恶性的类癌，另一端为高度恶性的肺小细胞癌，中间还包含不典型类癌和大细胞神经内分泌癌。这些肿瘤组成了肺神经内分泌肿瘤谱系。很多肿瘤学家建议在分

类上自成体系。但在WHO第3版(1999年)肺肿瘤组织学分类,主要根据形态学的特点将上述神经内分泌肿瘤归属于恶性上皮性肿瘤。从组织发生和分类学原则,WHO的分类可能是合适的;而根据肿瘤具有神经内分泌分化的特性,分类上自成体系应被考虑。这一谱系可能代表着肿瘤发生过程的连续性,也代表着同一类肿瘤组织中的异质性。

随着资料的积累,研究方法的提高,人们对肺神经内分泌肿瘤的认识渐趋一致。1991年,Travis等提出二级四类方案。即把肺的神经内分泌肿瘤分为低恶性(low-grade)和高恶性(high-grade)二级。低恶性属类癌肿瘤,又分为典型类癌和不典型类癌;高恶性分为小细胞癌和大细胞神经内分泌癌。1999年,WHO的分类基本采用了Travis的模式,只是突出了小细胞癌和类癌肿瘤,将大细胞神经内分泌癌归入大细胞癌的变异型。这可能考虑到大细胞神经内分泌癌形态上虽具有神经内分泌肿瘤结构特点,如器官样、菊形团样结构,但不如小细胞癌和类癌典型,肿瘤主体表现为未分化大细胞癌的特征。在临床治疗上,同属高度恶性,仍以手术切除为主,辅以放疗、化疗;而小细胞癌则以放疗、化疗为主。

肺小细胞癌和肺大细胞神经内分泌癌,可参阅本章有关部分。

肺类癌比SCLC少见,其发病率约占肺肿瘤的5%以下。发病年龄跨度很大,从12~82岁,平均55岁,发病高峰年龄为30~40岁,比SCLC年轻。但类癌又是儿童期常见的肺肿瘤,发病无性别上的差异。约50%类癌患者无临床症状,另一半患者可出现临床症状。若肿瘤发生于肺门部大的支气管,患者可出现咳嗽、血痰,阻塞性肺炎、支气管扩张、肺萎陷和缺氧。肿瘤若位于外周小支气管,一般无明显临床症状,在X线检查可出现结节状病变。

部分肺类癌患者,可出现类癌综合征(carcinoid syndrome),患者面部潮红、流泪、腹泻和血压下降。这类患者常伴有肝转移,占类癌患者的2%~7%。也可出现Cushing综合征,呈满月型脸、血压升高;由于肿瘤细胞分泌过多的生长激素,故患者出现肢端肥大症。极少数患者表现为多发性内分泌腺肿瘤Ⅰ型(MEN Ⅰ)。

1. 典型类癌(typical carcinoid,TC)

典型类癌占类癌的大多数,不同作者的资料有所不同,约占肺类癌的75%~90%。临床症状决定于肿瘤的部位及肿瘤分泌激素的质和量。

(1) 病理特点

1) 大体上:典型类癌分为中央型(肺门型)和外周型。

中央型比外周型多见,占典型类癌的2/3以上(60%~84%)。位于叶和段支气管。大体上分为两型:①息肉型:肿瘤位于支气管腔内,呈息肉样或球形肿块,突向管腔,表面光滑,淡红色;②黏膜浸润型:表现为病变处黏膜隆起呈斑块状,瘤主体穿透支气管壁似冰山状,尖峰突向周围肺组织。中央型肿物一般较大,最大直径0.5~10cm,平均最大径3.1~5cm。

外周型约占1/3(16%~40%),肿瘤位于小支气管和细支气管。肿瘤呈结节状或分叶状,无包膜,质地稍硬,切面灰白带黄,与周围肺组织分界较清。肿瘤往往沿气道蔓延形成多个瘤结节或成弥漫浸润。

2) 镜下:典型类癌镜下组织学结构,具有特征性。瘤细胞排列成器官样(organoid)、条索状、岛状(insular)、栅栏状、系带状,或彩带状(ribbon)和菊形团状(rosette like)排列。除上述典型结构外,部分典型类癌也可表现为乳头状、硬化性、滤泡状和腺管结构。癌巢周

围为毛细血管网。癌细胞均匀一致,且有中等量、嗜酸性微颗粒状胞浆;核圆形、卵圆形或短梭形,大小形态一致,核染色质呈微尘状,核膜不厚,无核仁或不明显。有少数核分裂,但典型类癌核分裂数<2个/10HPF。癌组织无坏死,或偶见小点状坏死。

在典型类癌组织中,可出现灶性癌细胞呈梭形细胞巢或癌细胞胞浆丰富,具有嗜酸性颗粒,核相对小而深染,类似于甲状腺的许特耳细胞(Hürthle's cell)。这些细胞常混杂于典型类癌细胞之间;但以梭形细胞(spindle cell)或嗜酸粒细胞(oxyphilic cell)为主的类癌——梭形细胞类癌和嗜酸细胞类癌,是少见的。少数类癌细胞胞浆清亮,称为透明细胞类癌(彩图3-71,3-72,3-73,3-74)。

有些类癌细胞可产生黏液,癌细胞可表现为印戒样或胞浆内含有黑色素,核呈明显的脑回状。

类癌基质一般较少,主要为丰富的血管围绕癌细胞巢;但部分癌基质出现化生骨和软骨,伴致密纤维化、钙化。淀粉样物质沉积于癌基质也不少见。

外周型类癌、邻近的细支气管黏膜可见神经内分泌细胞增生或伴气道纤维化。罕见的情况是发生气道弥漫性、特发性神经内分泌细胞增生,可伴多发性微瘤(tumorlet)和多发性类癌。

(2) 特殊染色　　类癌组织做嗜银染色,癌细胞胞浆普遍发现嗜银颗粒。做网纤维染色,癌细胞间缺乏网纤维(彩图3-75)。

(3) 免疫组化　　癌细胞对细胞角蛋白呈阳性反应。用神经内分泌标记抗体,如铬粒素A(CgA)、突触素(synaptophysin)、NSE、Leu-7等,在典型类癌阳性细胞数量多,弥漫分布、强表达(彩图3-76,3-77,3-78)。

(4) 电镜检查　　主要特点:癌细胞胞质内有大量神经内分泌颗粒,形态和大小有一定变异,大部分呈圆形或类圆形,大小120nm～230nm,平均颗粒直径约200nm。颗粒外层有单位膜包裹,颗粒中间为电子密度高的致密核心,在核心与单位膜之间有狭窄的空晕。

(5) DNA分析　　典型类癌大多数为二倍体,但32%为非整倍体(或异倍体)。

(6) 分子生物学检查　　典型类癌p53基因无突变,p53蛋白无聚集过表达。Rb无缺失,未发现突变。凋亡基因(bax)和抗凋亡基因(bcl-2)无异常改变。

典型类癌属于低度恶性的肺神经内分泌肿瘤。转移率为5.6%(10/178例)。5年生存率为95%～100%,10年生存率为92.4%[59]。

2. 不典型类癌(atypical carcinoid,AC)

不典型类癌是类癌的一个亚型,属中度恶性的神经内分泌肿瘤。其生物学行为和预后介于典型类癌和SCLC之间。其主要组织学特点是:癌细胞核分裂2～10个/10HPF,伴有或不伴有坏死灶,其坏死灶常常呈点状。其次,不典型类癌具有一定的异型性。

在过去20多年,对不典型类癌有不同的命名,包括:恶性类癌、高分化神经内分泌癌、库尔契茨基细胞癌Ⅰ(Kulchitsky's cells 癌Ⅰ)、相似于类癌的周围型SCLC等。不同命名表达了对本癌的认识过程。但从上述命名中,不同的作者皆认识到:本瘤不论组织学特点和临床行为,都具有较高的恶性特点。

不典型类癌远比典型类癌少见,其发生率占类癌总数的10%～25%,各家报告不一。不典型类癌的临床表现与典型类癌相似,也可以分为中央型(肺门型)和外周型。

(1) 大体病理特点　不典型类癌瘤体一般较大，平均直径3.6cm；切面灰白色，但常可见点状坏死，无包膜，且与周围肺组织分界不清。

(2) 组织学特点　镜下：癌组织同样呈内分泌肿瘤结构。癌组织呈器官样、条索状、彩带样等具有神经内分泌分化肿瘤的特征性结构。间质血管丰富，呈网状结构。间质可见淀粉样物沉积，骨和软骨化生。但不典型类癌在结构上和细胞形态上，亦具有其特点。首先表现为器官样结构不典型，甚至失去器官样结构，癌细胞呈弥漫性浸润；其次，癌细胞密集，癌组织常见点状坏死。癌细胞异型性较明显，特点是：核大小、形态不一致；可见核仁；核分裂易见，平均每10个高倍视野2～10个(2～10/10HPF)。

(3) 嗜银染色、免疫组化及电镜　不典型类癌银颗粒数量较少。对神经内分泌抗原标记表达阳性细胞数量较少、强度较弱；电镜下，神经内分泌颗粒体积小而数量少。非整倍体(异倍体)数量增多。与典型类癌相比，只有量的变化，无质的区别。

(4) 临床特点　不典型类癌呈浸润性生长，易侵袭血管和淋巴管；较早发生区域性淋巴结转移。5年和10年生存率较典型类癌低，分别为74.5%和49.8%[59]。从癌组织形态特点和临床行为，说明不典型类癌属于中度恶性的神经内分泌肿瘤，其生物学行为和预后介于典型类癌和SCLC之间。

(5) 不典型类癌的诊断　相对困难，因其形态上不如典型类癌和SCLC典型。诊断时要注意寻找神经内分泌分化的结构特征，如器官样结构、条索状、栅栏状或菊形团。核分裂可见，但不超过10个/10HPF，而又不少于2个/10HPF。常见的小点状坏死灶，而不是带状或片块状的。癌细胞具有一定的异型性。必要时可做银染或免疫组化检测。

(6) 鉴别诊断

1) 典型类癌(TC)与不典型类癌(AC)：肺类癌肿瘤的鉴别诊断中最重要的是典型类癌(TC)与不典型类癌(AC)的鉴别。因两者在预后上有很大的区别，而组织结构上又相类似。文献资料显示[8]：典型的类癌有10%诊断为不典型类癌；15%不典型类癌诊断为典型类癌。TC和AC最重要的鉴别点是细胞核分裂指数。TC核分裂数不能超过2个/10HPF；而AC核分裂数不少于2个/10HPF，不超过10个/10HPF。在计算核分裂数时，应按照下列规则：①选取核分裂最活跃的区域；②在高倍镜下计算不少于50个视野，再求出10个高倍视野的平均值。其次，两者的鉴别应注意癌细胞异型性和有无坏死等。TC与AC的鉴别见表3-3。

表3-3　典型类癌(TC)与不典型类癌(AC)的鉴别

组织学和临床特点	TC	AC
组织类型(器官样、条索状、栅栏状和梭形细胞)	特征性	特征性
核分裂	<2个/10HPF	2～10个/10HPF
坏死	无，或非特征性	特征性，常呈小灶性或点状坏死
核多形性、核深染	无，或轻度	常出现
区域淋巴结转移	5%～15%	40%～48%
远处转移	罕见	20%
无瘤5年生存率	95%～100%	69%～74.5%
无瘤10年生存率	87%～92.4%	49.8%～52%

TC与AC的鉴别如上所述。手术切除标本结合临床，鉴别诊断一般不困难。若是纤支

镜或经皮肺穿小块标本，诊断为类癌即可，不必作TC与AC的鉴别。实际上也不可能。

2）梭形细胞类癌与肺梭形细胞肿瘤：肺梭形细胞类癌是类癌中的少见类型。其细胞形态与肺梭形细胞肿瘤（肺平滑肌瘤、神经鞘瘤、纤维性间皮瘤、纤维肉瘤和梭形细胞癌）相似。但梭形细胞类癌在组织结构上呈现不同程度的神经内分泌分化的结构特点，如瘤组织器官样结构，或栅栏状、菊形团样结构，核染色质呈微粒状，没有核仁或核仁不明显；间质富于血管。这些可区别于肺的其他梭形细胞肿瘤。

A. 肺平滑肌瘤或平滑肌肉瘤：细胞体积较大，长梭形，胞浆嗜酸性，核呈棒状，有小核仁。若是平滑肌肉瘤细胞，则异型性明显。组化和免疫组化有助于鉴别。网纤维染色，显示类癌器官样结构和丰富的毛细血管网；苦味酸 酸性品红染色（VG染色），平滑肌呈黄色阳性。神经内分泌标记，类癌细胞弥漫阳性；肌源性标记，平滑肌肿瘤弥漫阳性。

B. 神经鞘瘤（schwannoma）：瘤细胞梭形，核染色质均匀，核仁不明显，与梭形细胞类癌相似。但神经鞘瘤细胞分布不均，有细胞密集区和细胞稀疏区，伴基质黏液变；核呈列兵式排列。这有别于梭形细胞类癌。神经鞘瘤对S-100蛋白和髓鞘蛋白（myelin protein）呈阳性反应；梭形细胞类癌对神经内分泌抗体呈阳性表达。

C. 纤维性间皮瘤：细胞形态与梭形细胞类癌相似。但纤维性间皮瘤主瘤在胸膜，瘤组织缺乏器官样结构；免疫组化呈双相反应，对神经内分泌标记物呈阴性表达。这些有别于梭形细胞类癌。

D. 纤维肉瘤和梭形细胞癌：以其细胞异型性和恶性特征，有别于梭形细胞类癌。

3）嗜酸细胞类癌和滤泡型类癌（follicular carcinoid）与甲状腺转移癌区别：甲状腺嗜酸细胞腺癌和滤泡型腺癌，在组织结构和细胞形态上与相应的肺类癌相似。诊断时应注意鉴别。甲状腺癌肺转移的临床特点：首先，甲状腺主瘤存在，甲状腺肿大；其次，肺病灶呈多灶性，甲状腺球蛋白免疫组化阳性反应。这些有别于肺同型类癌。

4）乳头状类癌（papillary carcinoid）与肺硬化性血管瘤和肺乳头状腺癌鉴别：肺类癌中，有时可见类癌细胞呈乳头状排列；肺硬化性血管瘤、增生的Ⅱ型肺泡上皮亦可呈乳头状，两者在结构上相似。但乳头状类癌，轴心血管是薄壁的毛细血管，瘤组织比较单一；而肺硬化性血管瘤、增生的Ⅱ型肺泡上皮被覆的血管是厚壁伴透明变的血管，此外，尚有成片的组织细胞样细胞和泡沫细胞。免疫组化：乳头状类癌对神经内分泌标记抗体呈阳性反应；而肺硬化性血管瘤则对组织细胞标记抗体，如AAT、AACT和溶菌酶，呈阳性反应。

乳头状类癌与肺乳头状腺癌亦存在一定的类似的形态结构。但乳头状类癌细胞比较均一，异型性不显著，癌细胞不分泌黏液，乳头结构无复杂分支。乳头状腺癌具明显恶性特征，细胞核大，核膜厚，空泡状，核仁明显，核分裂多见；癌细胞分泌黏液或胞浆内见黏液空泡；乳头状分支可达2～4级。黏液染色及免疫组化有助于鉴别。黏液染色，如爱先蓝（Alcian blue，AB）染色和PAS染色（先经淀粉酶消化），乳头状腺癌细胞内外明显黏液染色；而乳头状类癌个别癌细胞呈阳性。神经内分泌标记物：乳头状类癌呈弥漫强阳性反应；而乳头状腺癌仅个别或少数癌细胞呈弱阳性表达。

5）外周型类癌与类癌微瘤（carcinoid tumorlet）。类癌微瘤多发生于呼吸性细支气管，病变处支气管壁神经内分泌细胞呈巢状增生，形态上极似外周型类癌。主要鉴别点：①类癌微瘤无临床症状，因体积小，X线亦难以发现。绝大多数在尸解常规取材或其他原因肺切除标本检查时偶然发现。②类癌微瘤体积小，平均3～4mm；而外周型类癌平均直

径2.4cm(0.5～6cm)。③类癌微瘤的肿物以呼吸性细支气管为中心，增生的神经内分泌细胞位于支气管黏膜上皮下，呈巢状结构，增生细胞数量多时，可破坏支气管黏膜层，甚至破坏支气管壁，仅见类癌样细胞巢和肺细动脉；外周型类癌多发生于终末支气管，可引起支气管扩张或肺实质萎缩。④镜下：类癌微瘤增生的神经内分泌细胞呈巢状或片块状浸润，不形成内分泌肿瘤的形态特征；而类癌组织则具有神经内分泌肿瘤结构特征，如器官样、栅栏状、彩带样或菊形团样结构。这是类癌微瘤和类癌的主要鉴别点。⑤类癌微瘤的细胞，胞浆丰富，淡染，核居中，染色质细而稀疏；但部分瘤细胞胞浆少，核深染，极似SCLC的癌细胞。与SCLC主要区别，在于类癌微瘤细胞无异型，核分裂罕见，也不见坏死，瘤体小。

类癌肿瘤结构多姿多彩，除典型类癌和不典型类癌外，根据肿瘤成分和结构特点，可分为骨化性类癌(ossified carcinoid)、嗜酸细胞类癌(oxyphilic cell carcinoid)、滤泡型类癌(follicular carcinoid)、黑色素细胞性类癌(melanocyte carcinoid)和乳头状类癌(papillary carcinoid)等。在类癌肿瘤诊断时，应注意对上述各变异结构的认识。特别是黑色素细胞类癌与黑色素瘤的鉴别。黑色素细胞类癌组织中存在有黑色素细胞或吞噬了黑色素的吞噬细胞，其肿瘤仍具有神经内分泌分化结构特征；而黑色素瘤则缺如。黑色素瘤细胞异型性较明显，核分裂易见，而黑色素细胞类癌程度较轻。必要时可做组化和免疫组化，以证实黑色素细胞类癌具神经内分泌特征。

(八) 涎腺型癌

涎腺型癌(carcinoma of salivary gland type)被认为是来源于支气管腺的恶性上皮性肿瘤。因肿瘤组织病理学特征相似于源自大小涎腺的同一类型肿瘤，故称为肺(支气管)涎腺型癌。

肺涎腺型癌比较少见。位于肺门中央区，性别上无明显差异。多见于成人。资料表明，涎腺型癌与吸烟无明显相关。肺涎腺型癌常见的有腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)和黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma)。此外，尚有腺泡细胞癌(acinic cell carcinoma)、上皮肌上皮癌(epimyoepithelial carcinoma)和恶性混合瘤(malignant mixed tumors)。但来源于支气管腺的腺泡细胞癌与普通肺腺癌的腺泡细胞癌，在形态结构上无法区别，故统一归属于肺腺泡腺癌。而上皮肌上皮癌和恶性混合瘤极少见，不作介绍，可参阅WHO涎腺肿瘤组织学分类的有关章节。

1. 腺样囊性癌

腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma，ACC)又称为圆柱瘤(cylindroma)，是气管和支气管黏膜腺体最常见的低度恶性肿瘤。瘤组织具有特征性筛状结构(cribriform)，组织学与涎腺同类肿瘤相一致。多发于气管和主支气管，约占气管恶性肿瘤的1/3，占肺原发性肿瘤的0.5%。发病年龄从18～65岁，多见于50岁。临床症状主要为咳嗽、咯血和支气管阻塞症状，包括喘息和阻塞性肺炎；部分患者出现异位激素症状。发病与吸烟无明确关系。

(1) 大体检查　可表现为：①结节状或息肉状，肿物呈外生性生长，突向管腔，导致管腔变狭或管腔阻塞。②肿物也可沿支气管纵轴生长，被覆的黏膜光滑或溃疡。肿瘤浸润支气管壁向周围肺组织扩展。③肿物切面灰白色、质实，与周围肺组织分界不清。可浸润邻近的血管、淋巴结、神经等。

(2) 组织学特点　　镜下:瘤细胞体积较小,圆、卵圆;核中等,多形性,核深染,可见核分裂,核仁不清;核浆比例增大;双染色性胞浆,细胞轮廓不清。瘤细胞可见灶性坏死。瘤细胞形成筛状、腺样或管状、条索状和实性巢状。根据瘤组织不同结构,有人将腺样囊性癌分为三种类型:筛状型、条索状或圆柱瘤型和实性巢状型。其中以筛状型最具特征性。瘤细胞互相连结,呈筛网状结构,筛孔大小不等,部分扩张呈小囊,囊腔内充满黏液和玻璃样物质。孔壁被2~3层瘤细胞围绕。瘤组织被间质纤维划分为大小不等小叶。间质常发生玻璃样变或水肿(彩图3 79)。圆柱瘤型和实性型,癌灶较小,巢中有或没有腺腔,有腺腔者腔内亦可见黏液或玻璃样分泌物,间质较为丰富,透明变更明显,并围绕腺腔或实性癌巢。癌组织浸润性生长,破坏性较强。切片中常见癌组织浸润淋巴管和神经。

(3) 黏液染色　　如黏液卡红(mucicarmine)、爱先蓝(Alcian blue)和过碘酸-希夫(PAS),见腺腔和胞浆内黏液。

(4) 免疫组化　　癌组织对EMA、结合蛋白、S-100蛋白和MS-肌动蛋白呈阳性表达。

(5) 电镜　　癌组织具有上皮细胞、肌上皮细胞和未分化细胞的超微结构特征。其电镜下癌细胞成分与组化、免疫组化结果吻合。故认为腺样囊性癌可能来自支气管腺体的集合管和腺泡。

(6) 染色体检查　　发现癌细胞9p13重排。

(7) 治疗和预后　　治疗以外科切除为首选。对于广泛浸润和转移的病例,放疗、化疗和激光治疗,对局部控制有一定的帮助。而化疗、放疗对于控制局部复发或转移的作用未得到肯定。

本瘤切除后30年可以局部复发。转移率约为类癌的3倍。少数病例除区域淋巴结转移,尚可发生远处转移,如骨、肝、肾上腺等。长期预后尚缺乏大宗病例资料。Markel报道5例,其中3例术时发现已广泛转移,无法切除,施于放疗,2例于2年内死亡,另1例死于3.5年。5年生存率为零。余下2例做手术切除,1例死于术后7个月,1例随访10年仍健在。另有资料报道,腺样囊性癌术后死亡率,5年、10年、20年,分别为15%、45%和80%。

(8) 鉴别诊断　　肺腺样囊性癌结构特异,一般诊断上不会有太多的困难。在诊断时注意与下列肿瘤区别。

1) 转移性腺样囊性癌(转移性ACC):肺外的大小涎腺发生的ACC,晚期发生肺转移。在肿瘤组织形态结构上是不能区别的。但若转移性ACC,应发现原发肿瘤,如腮腺、颌下腺、舌下腺、口腔、上呼吸道小涎腺发生肿物。其次,注意肺原发ACC位于肺中央区,而转移性ACC,可为多发,肿瘤与支气管树无明确关系。

2) 肺腺癌伴筛状结构:肺普通型腺癌局部区域可具有筛状(cribriform)结构,在诊断时应加以区别。鉴别要点:①肺腺癌具有的筛状结构是局灶性的或区域性的,大部分地区是普通型肺泡癌、管状癌或乳头状癌,癌细胞异型性明显;而肺ACC结构特异而一致,癌细胞小,轻度异型。②免疫组化:ACC对EMA、S-100蛋白、结合蛋白和肌动蛋白呈阳性表达;而肺腺癌伴筛状结构只对EMA、cytokeratin、CEA表达阳性,肌源性标记和S-100蛋白应为阴性。

3) SCLC:纤支镜活检小标本,ACC表现为小圆细胞肿瘤,与SCLC相似。二者的鉴别要点:①ACC核染色质和核型与SCLC相比,显示出前者不均一性。②SCLC人为挤压变形较常见,或可见坏死;ACC切片总可找到圆柱瘤型或筛状结构。如果一张切片上述结构

不明显，可做连续切片，定能发现上述特异结构。③SCLC 核分裂多，ACC 核分裂少或无。④黏液染色：ACC 胞浆内黏液滴易见，SCLC 细胞内黏液滴无或罕见。⑤免疫组化：SCLC 神经内分泌标记抗体，如NSE、铬粒素A(chromogranin A，CgA)、突触素(synaptophysin)等呈阳性表达。ACC 对神经内分泌标记阴性，而对结合蛋白、SM-肌动蛋白、EMA、S-100 蛋白呈阳性反应。⑥电镜：ACC 细胞呈腺泡上皮、肌上皮分化的超微结构，没有神经分泌颗粒，可有黏液颗粒。SCLC 细胞质内有多少不等的神经分泌颗粒。

2. 黏液表皮样癌

肺黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma，MEC)是源自于支气管腺的恶性上皮性肿瘤。由鳞状细胞、黏液分泌细胞(mucin-secreting cells)和中间细胞(cells of intermediate type)组成。本瘤的组织学结构与涎腺发生的同名肿瘤相一致。

MEC 在肺(支气管)的发生率仅次于腺样囊性癌。可发生于各年龄组，包括儿童，多见于20～60 岁。女性稍多于男性。肿瘤多见于段支气管和亚段支气管，气管少见。

患者临床表现相似于其他支气管发生的肿瘤患者。主要为咳嗽、咯血、喘息和支气管阻塞症状——肺萎陷、阻塞性肺炎。

本瘤发生与吸烟无明显相关，其他致癌因素也未能确证。

(1) 病理与临床诊断　黏液表皮样癌根据肿瘤细胞和临床特点分为两型，即低恶性和高恶性。

1) 低恶性黏液表皮样癌(low grade malignancy mucoepidermoid carcinoma，L-MEC)：

A. 大体特点：肿瘤呈息肉状、外生性生长，突向支气管腔内，被覆的黏膜呈灶性溃疡或鳞化。肿物质较硬；切面灰白色。肿物浸润支气管壁并沿支气管分支蔓延，穿破支气管壁，浸润周围肺实质形成肿块。肿瘤与周围肺组织界限较清楚，但无包膜。肿物可出现小囊腔或明显囊性变。肿瘤极少坏死。肿物远端支气管扩张伴有阻塞性肺炎。

B. 镜下：肿瘤组织由鳞状细胞、黏液分泌细胞和中间细胞组成。亦可见透明细胞巢和嗜酸细胞巢。瘤细胞呈实性巢状或管状。鳞状细胞和(或)中间细胞与黏液分泌细胞呈特异的混合。典型的结构可见：①腺管区：鳞状细胞巢和(或)中间细胞巢中有数量不等的产生黏液的细胞巢，这些黏液细胞形成腺泡或腺管样结构。腺管扩张呈囊状；腺体或囊被覆高柱状细胞和富于黏液的杯状细胞或矮立方细胞。②实性区：由鳞状细胞、中间细胞组成，透明细胞和嗜酸细胞呈岛状。鳞状细胞胞浆嗜酸，可见细胞间桥；角化珠和细胞内角化不明显。鳞状细胞和中间细胞具有轻度的多形性；有少数核分裂，20 个高倍视野不超过1 个(<1/20HPF)；没有坏死；基质透明变，可有轻度慢性炎症细胞，亦可发生钙化和骨化。

2) 高恶性黏液表皮样癌(high-grade malignancy mucoepidermoid carcinoma，H MEC)：

H-MEC 比L MEC 更为少见。Turnbull 资料，在5000 例肺癌中占12 例。国内仅有数例。

A. 大体：瘤体一般比L MEC 大，肿瘤与周围肺组织分界不清，出血、坏死多见。

B. 镜下：主要成分和结构与L-MEC 大致相同。但瘤组织中，中间细胞数量明显增多，而鳞状成分和腺体数量相对较少。细胞多形性明显，特别是瘤细胞核的多形性：大小、形态

不一;核深染,核仁明显,核分裂多见,平均核分裂指数4个/10HPF。另外,还可见瘤组织坏死;浸润性生长、侵袭力强,常见淋巴结转移。

MEC黏液染色:腺腔分泌物呈阳性,含黏液的癌细胞呈巢状或腺样结构。

瘤组织对CEA、EMA和细胞角蛋白呈普遍阳性。S-100蛋白和肌源性标记物阴性或少数细胞弱阳性。

预后:MEC的预后一般比腺样囊性癌好,低恶性比高恶性预后更好。儿童患者肿物切除后,尤为理想。对高恶性MEC的预后仍有争论,各家结果不一致。如有作者报告,高恶性MEC,手术切除后,平均生存时间为5.3个月。但亦有作者报告预后较好,在13例患者中,治疗后,4年存活率达61.5%。这差异产生的原因,主要是高恶性MEC的诊断缺乏统一的标准。

黏液表皮样癌诊断时应注意:本瘤发生于肺门中央区;瘤组织由鳞状细胞、中间细胞和黏液产生细胞组成;三种细胞在瘤组织中呈特异性混合,表现为鳞状细胞巢中央出现小灶性分化成熟的黏液细胞。

(2) 鉴别诊断 应与下列肿瘤鉴别。

1) 黏液表皮样癌(MEC)低恶性(low-grade)与高恶性(high-grade)鉴别:两者发生的部位、年龄和组织学结构类似,但预后不同,故需作鉴别。主要鉴别点是细胞异型性、核分裂、瘤组织坏死。见表3-4。

表3-4 黏液表皮样癌(MEC)低恶性与高恶性的鉴别

鉴别要点	L-MEC	H-MEC
肿瘤外形	外生性生长,息肉状,被覆黏膜溃疡或鳞化,可浸润周围肺实质	瘤体较大,出血、坏死,明显浸润周围肺实质,境界不清
细胞成分	鳞状细胞、黏液分泌细胞较多,中间细胞较少	中间细胞较多,鳞状细胞、黏液分泌细胞和腺体较少
细胞异型性	轻度异型性	细胞和核异型性明显
核分裂	$<1/20$HPF	4/10HPF
坏死	无	常有
淋巴结转移	罕见	多见

上述鉴别适合于手术切除标本,而纤支镜取材的小块标本,不宜作低恶性与高恶性的区别。因为高恶性黏液表皮样癌常存有低恶性黏液表皮样癌的成分。

2) 低恶性黏液表皮样癌(L-MEC)与黏液性囊腺瘤(mucinous cystadenoma,MCA)的鉴别:L-MEC可伴有明显囊性变,应与MCA区别。两者主要鉴别点:①部位:L-MEC发生于肺门中央区,而MCA发生于肺的周边区。②L-MEC除见囊腔和腺样结构外,重要的是存在灶性的鳞状细胞和中间细胞;而MCA却没有鳞状细胞和中间细胞。

3) 低恶性黏液表皮样癌(L-MEC)与黏液性囊腺癌(MCAC)的鉴别:MCAC形成大小不等囊腔,被覆囊壁的黏液细胞呈柱状,与L-MEC在结构上类似。它们的区别点:①部位:L-MEC位于肺门中央区,在支气管腔内呈息肉样生长,可浸润周围肺实质,但一般边境较清。而MCAC,位于肺外周,黏液弥漫浸润周围肺组织,边界不清。②L-MEC可见鳞状细胞和中间细胞。而MCAC则没有。③L MEC被覆囊壁的柱状上皮异型性不明显,黏

液湖中不见丛状异型的黏液细胞。而MCAC 被覆囊壁的柱状细胞较大,核异型性较明显,并可呈灶性假复层排列;黏液湖中经常可见脱落的、丛状伴异型性的黏液细胞。

4）高恶性黏液表皮样癌(H-MEC)与低分化鳞状细胞癌(P-SCC)的鉴别:H-MEC 瘤组织主要由中间细胞组成,分化好的鳞状细胞巢和腺体成分少,与P-SCC 组织结构类似。同时鳞癌多见于肺门中央区,发生部位两者相似。在纤支镜活检小标本,无法区别。手术切除标本,大体难以区分。组织学结构需注意鉴别:①P-SCC 癌巢呈分层状结构;H MEC 的中间细胞不呈分层结构。②H MEC,切片除中间细胞外,多切片总能找到小灶性分化较好的鳞状细胞巢和分泌黏液的细胞或腺样结构。③黏液染色:如黏蛋白卡红、爱先蓝和PAS(经淀粉酶预处理)等染色,H-MEC 含黏液的细胞较多见;而低分化鳞癌只有少数癌细胞浆内见黏液滴。

5）H-MEC 与实性腺癌鉴别:在肺腺癌中,低分化腺癌可呈实性结构,癌组织不形成腺泡或腺管,与H-MEC 中间细胞相类似。在诊断时应注意:实性腺癌虽不形成腺样结构,但含黏液的癌细胞比较弥漫。而H-MEC 含黏液癌细胞呈灶性,与不分泌黏液的中间细胞相间排列;多观察亦可能找到分化较好的小灶性鳞状细胞。

6）H MEC 与腺鳞癌鉴别:H MEC 和腺鳞癌皆具有鳞状细胞巢和腺样结构。但腺鳞癌比H-MEC 更具侵袭性,临床预后较差,在诊断时应注意区别。鉴别要点:①部位:腺鳞癌主要位于肺外周、肺门中央区少见;而H-MEC 则发生于段支气管和亚段支气管,故肿瘤位于肺门中央区。②肿瘤成分和混合形式:腺鳞癌由鳞癌和腺癌组成、两种成分被纤维间质分隔界限清楚。而H-MEC 由鳞状细胞、中间细胞和黏液分泌细胞组成。三种成分呈特征性混合,常见鳞状细胞巢中央出现黏液分泌细胞;三种成分细胞巢界限不清楚。③腺鳞癌的鳞癌细胞易见角化珠或个别细胞角化;H-MEC 的鳞状细胞巢,不见角化珠,个别细胞角化少见。④腺鳞癌相邻支气管黏膜易见原位性鳞癌;而H-MEC 则无此特点。⑤H-MEC 组织中,常见L-MEC 向H-MEC 的过渡区;而腺鳞癌无此结构特点。两者鉴别见表3-5。

表3-5 腺鳞癌(ade-squ carcinoma)与高恶性黏液表皮样癌(H MEC)的鉴别

鉴别要点	ade-squ carcinoma	H-MEC
位于肺门中央区	偶见	仅见肺门中央区
位于肺外周区	常见	无
支气管成分	偶见	多见
支气管原位鳞癌	常见	无
鳞状细胞角化珠形成	可见	无
个别细胞角化	常见	偶见
L-MEC	无	多见

（熊 敏 韩安家）

第3节 肺癌的超微结构

肺癌的诊断主要根据组织学或(和)细胞学,必要时特殊染色、免疫组化也起一定的辅

助作用。电镜(本节所指的均为透射电镜)观察并不能明确判断肿瘤的良恶性,但对于少数未分化肿瘤确定其组织来源和组织学分化,具有一定的优点。其中特别是观察细胞浆内的各种细胞器和分泌颗粒的有无、结构、数量及分布等,具有非常重要的意义。此外,细胞表面结构和细胞相邻间质等,也具有一定的意义。细胞核的超微结构对于病理诊断来说,意义并不很大。肺癌的分类普遍采用WHO的肺癌组织学分类。随着电镜在肺癌诊断上的应用,发现部分基于光镜观察的WHO分类并不能客观反映肺癌真正的组织学类型。如果将光镜观察与电镜观察的分类相比较,二者符合率仅为48%,分化差的癌(如大细胞癌等)二者的符合率则更低,仅为28.6%,而且有些肺癌的类型只能依赖电镜观察才能确定。近年来,有作者提出了肺癌的超微结构分类。根据不同的超微结构特点,可将肺癌分为三大类:来自支气管表面上皮及腺体的癌;来自神经内分泌细胞的癌;来自细支气管及肺泡上皮的癌(细支气管肺泡癌)。在此基础上,根据结构特点、分化程度、有无神经内分泌分化,可进一步分为鳞癌、腺癌、腺鳞癌、不同分化程度的神经内分泌癌和未分化癌;其中,细支气管肺泡癌根据细胞来源不同,可进一步分为Clara细胞型、Ⅱ型肺泡细胞型、黏液细胞型和混合型四种类型。本节重点叙述各种组织学类型肺癌的超微结构特点,并对肺癌超微结构分类予以简单介绍。

一、各种组织学类型肺癌的超微结构

1. 鳞癌

鳞癌的超微结构主要表现为细胞呈多角形或梭形,细胞膜可见发育良好的微绒毛,胞质的内质网(endoplasmic reticulum)和高尔基体(Golgi apparatus)相对不发达,线粒体少且体积小。最具特征的是,细胞质内有明显的呈束状的张力微丝(tonofilament,简称张力丝)和细胞间桥粒(desmosome)形成[3,60,61](书后图3-80)。高分化时,桥粒和张力丝的数量多,发育好,并见张力丝与桥粒相连接,形成光镜下见到的细胞间桥(intercellular bridge)。此外,瘤细胞内可见数量不等的透明角质颗粒(keratohyaline granules),即光镜下的细胞内角化现象。低分化时,张力丝和桥粒数量少,且发育不充分,因而在光镜下难以见到细胞间桥。透明角质颗粒也难以见到。鳞癌细胞内不见黏液颗粒。

少数鳞癌细胞在电镜下可见向神经内分泌分化的结构,即:在鳞癌组织中可见含神经内分泌颗粒的癌细胞,甚至在一个癌细胞中可见张力丝束和神经内分泌颗粒并存的现象[60,62]。

2. 腺癌

腺癌的超微结构特征主要与细胞的分泌功能有关。癌细胞呈立方形或柱状,细胞质内可见大量的粗面内质网、高度发达的高尔基体和大量的线粒体。最具特征的是可见细胞外微腺泡(extracellular alveolus)或(和)细胞内微腺泡(intracellular alveolus)形成(书后图3-81)。这些微腺泡内常含多少不一的分泌颗粒,通常有界膜,内容或为密电子性,或为絮状疏电子性黏液颗粒。典型的连接复合体(junctional complex)和微绒毛主要出现于细胞膜的腺腔缘。细胞间可有桥粒形成,但相对不发达,细胞内张力丝束无或很少。对于低分化腺癌,尤其不形成细胞外或(和)细胞内微腺泡时,细胞间的桥粒少而小,且很少有张力

丝形成。

与鳞癌一样,少数腺癌也可伴有神经内分泌分化结构,即在癌组织内见含有神经内分泌颗粒的癌细胞,或腺癌细胞内见神经内分泌颗粒的存在。

组织学上腺癌可分为腺泡状腺癌(acinar adenocarcinoma)、乳头状腺癌(papillary adenocarcinoma)、细支气管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma)和实性癌伴黏液形成(solid carcinoma with mucus formation)四种类型[5]。

在超微结构上,肺腺癌主要包括以下五种类型细胞[1]:

(1) 不伴或伴有少量黏液的支气管表面上皮细胞型(bronchial surface epithelial cell type with no or scanty mucus)或称非杯状细胞型(non goblet cell type)　癌细胞呈高柱状,很似纤毛柱状上皮细胞,但无纤毛。胞质内常无黏液,即使有黏液,也很稀少且位于细胞游离面,其上附有纤细的微绒毛。细胞的侧缘较平直,核旁可见大量的线粒体和表面光滑的空泡(smooth-surfaced vesicles)。

(2) 伴有黏液的支气管表面上皮细胞型(bronchial surface epithelial cell type with mucus)或称杯状细胞型(goblet cell type)　这种癌细胞在电镜下的主要特征是细胞侧膜相互交错排列、微绒毛不发达和胞质内充满中等电子密度、大小不等、排列紧密的圆形黏液颗粒,有些相互融合。

(3) 支气管腺上皮细胞型(bronchial gland cell type)　电镜下癌细胞胞质内有电子密度不同的黏液颗粒,也可见纤维性包含体。

(4) 非纤毛的细支气管上皮细胞型(non-ciliated bronchiolar cell type)或Clara 细胞型　电镜下部分癌细胞胞浆向腺腔内突出,且突出的胞质内含有多量的线粒体、平行排列的粗面内质网及发达的高尔基体。胞质顶端有双层包绕电子致密的分泌颗粒(糖蛋颗粒),颗粒直径为200～1400nm,颗粒中央有一均质、电子致密的核心,核心与界膜之间有一狭窄的空晕。部分癌细胞可见不定形、管状或两种形状均有的核内假包含体(直径可达11.7nm),不定形包含体部分或完全被膜包绕。

(5) Ⅱ型肺泡上皮细胞型(type Ⅱ alveolar epithelial cell type)　癌细胞超微结构特征与正常的Ⅱ型肺泡上皮细胞相似,多呈立方形,单层排列,有基底膜与肺泡壁相隔,也可呈片状分布,细胞境界清楚,常见几个癌细胞围成不规则微腔,其表面见有发达而整齐的微绒毛伸入微腔内。癌细胞胞浆内糖原丰富,线粒体、粗面内质网和高尔基体等细胞器发达。最突出且重要的特征是:大多数癌细胞在靠近胞质的游离缘可见较多嗜锇的板层状包含体(书后图3-82)及其前驱物质(分泌小泡、致密颗粒和多泡小体)。分泌小泡直径50～100nm,圆形,其内电子密度较低,外有界膜包绕,可能是致密颗粒的前身。致密颗粒为具有界膜包绕的圆形小体,直径100～250nm,其中央有一电子较致密的核心,核心与界膜之间有清楚的空晕。多泡小体较大,直径300～600nm,其内充满较小的圆形小泡,外有界膜包绕。多数多泡小体已具有嗜锇性,少数较透亮。板层包含体嗜锇性最强,大小不一,多为圆形,由多层嗜锇磷脂膜呈同心圆样排列而成。亦可见致密颗粒及多泡小体向板层包含体过渡[3,60,61]。绝大多数腺癌电镜下主要为非纤毛的细支气管上皮细胞型或Clara 细胞型;其次为不伴或伴有少量黏液的支气管表面上皮细胞型;Ⅱ型肺泡上皮细胞型的最少(主要见于细支气管肺泡细胞癌)。大约16%的腺癌电镜下可见上述五种细胞类型的混合存在。

3. 大细胞癌

电镜下，无独立存在的任何特征，多为低分化鳞癌、低分化腺癌或低分化腺鳞癌，有的表现为神经内分泌分化，只有极少数是真正的大细胞未分化癌，即不见向鳞状上皮或(和)腺上皮分化的特征，也不见向神经内分泌分化的特征。Albain[63]等通过对48例大细胞癌的电镜观察，发现15例为鳞癌，17例为腺癌，2例为腺鳞癌，14例为大细胞未分化癌，即不见任何具有分型意义的特征存在。国内黄受方等[64]在电镜下观察了6例大细胞癌，结果仅1例属于真正的大细胞癌，其余的分属低分化鳞癌(1例)、低分化腺癌(1例)和腺鳞癌(3例)。这些电镜下既无向鳞状上皮分化或(和)腺上皮分化，也无向神经内分泌分化特征的肿瘤，可能属于真正的未分化癌。

大细胞癌有以下几种变异型[5]：①大细胞癌伴神经内分泌分化：其超微结构特点是癌细胞胞浆内可见致密的核心颗粒，颗粒大小为100～270nm。癌细胞间可见微腺腔(腺样分化)和桥粒结构(鳞状细胞分化)。②基底细胞样癌：电镜下癌细胞内可见张力原纤维，细胞间可见桥粒或微腺腔。③淋巴上皮瘤样癌：本型的超微结构与鳞状上皮相似，即癌细胞内可见明显的张力原纤维，细胞间有桥粒形成。④透明细胞癌：电镜下癌细胞内可见大量的粗面内质网和核糖体，并有张力丝或微腺腔形成，部分病例癌细胞内可见大量的糖原颗粒。⑤大细胞癌伴横纹肌样表型：其超微结构主要特征是癌细胞胞浆内有丰富的糖原颗粒和中间丝。

4. 腺鳞癌

电镜下这一类型要远比光镜下的这一类型多见。电镜下，癌组织内同时具有上述鳞癌和腺癌的超微结构特征，甚至可出现在同一个癌细胞内。鳞状细胞和腺细胞两种成分的比例在不同的病例甚至同一肿瘤的不同区域不一致。分化程度可表现为两种成分都分化好或都分化差，其中一种成分分化好而另一种成分分化差等几种形式。具体表现为：①以鳞癌成分为主，如有明显的张力丝束和桥粒形成，部分区域与腺癌细胞混合存在；②以腺癌细胞为主，如出现细胞外或(和)细胞内微腺泡、分泌颗粒、丰富的粗面内质网和高尔基体，部分区域与鳞癌细胞混合存在；③同一癌细胞兼有腺鳞细胞的双相超微结构，这种形式在腺鳞癌中占的比例最多[63]。

5. 神经内分泌癌

肺的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma)主要包括典型类癌、不典型类癌、小细胞癌和大细胞神经内分泌癌四种类型。电镜下，这四种类型神经内分泌癌的共同且具有特征性的结构是：细胞质内可见大量有膜包绕的致密核心颗粒(dense-core granules)或神经分泌颗粒(neurosecretory granules)[60,61,65-70](书后图3-83)。但不同组织学类型癌细胞胞质内致密核心颗粒的数量、形状、大小和分布有差别。此外，其他结构，如胞质突起、胞质内腔隙、非桥粒的细胞间连接、基底膜、粗面内质网和线粒体等结构，其发育程度和数量在不同的类型间也不完全一致(见表3-6)。

表3-6 四种类型神经内分泌癌的超微结构比较

超微结构	典型类癌	不典型类癌	小细胞癌	大细胞神经内分泌癌
核染色质聚集	不明显	不明显	明显	不明显
核仁	不明显	明显	不明显	明显
致密核心颗粒	数量多，呈圆形或卵圆形，直径为90～450nm	数量中等，弥漫分布，少数存在于细胞质突起内，颗粒呈圆形或卵圆形，直径多为100～200nm，个别可达300nm	数量少，颗粒呈圆形，主要存在于细胞质突起内，直径为50～190nm	数量多少不等，可呈灶性、斑块状或成群分布，颗粒呈圆形或卵圆形，直径多为100～270nm
粗面内质网	多少不等	少	少	很少
微管	很少	很少	很少，个别病例数量较多	很少
胞质突起	少见	多见	常见	罕见
桥粒	罕见	可见	偶见	可见
非桥粒中间连接	罕见	偶见	常见	偶见
紧密连接	罕见（腺泡形成时可见）	罕见（腺泡形成时可见）	罕见（腺泡形成时可见）	罕见（腺泡形成时可见）
腺泡结构	偶见	可见	偶见	偶见
基底膜	明显且连续	少见	常见但不连续	罕见且呈灶性

二、肺癌的超微结构分类

目前，肺癌的分类主要采用的是WHO肺癌组织学分类。光镜下，对于高分化鳞癌或腺癌较易诊断，也有较高的可重复性。但对于低分化癌，如低分化鳞癌、低分化腺癌、大细胞癌和小细胞癌等，诊断有一定难度。随着电镜在肺癌诊断上的应用，发现不少仅凭光镜特点的组织学分类，并不能准确反映肺癌真正的组织学结构。如光镜下的鳞癌在电镜下有不少是腺鳞癌；对于低分化癌的情况更是如此。有些未分化癌只有借助电镜才可确定其分化方向。肺癌的超微结构分类，目前国际上尚无统一的分类标准。国内李维华等[71]通过对150例肺癌病例的光镜和电镜观察，提出了肺癌的超微结构分类方案。这一分类方案主要特点是将肺癌的组织发生与超微结构特点相结合；另外，对于细支气管肺泡癌，根据癌细胞不同特点，将其分为Clara细胞型、Ⅱ型肺泡上皮细胞型、黏液细胞型和混合型四个亚型。随着近年来国内外许多学者对肺癌超微结构的观察和认识上的不断提高，发现这一分类方案存在着不足之处。例如，此分类方案中并无真正的大细胞未分化癌和小细胞未分化癌这一类型，但不少文献已证实确实存在这类肺癌，故有必要补充这一独立类型。另外，在来自神经内分泌细胞的癌中，未见大细胞神经内分泌癌这一类型。当然，任何一种分类方案都有一定的局限性。相信随着肺癌超微结构研究的不断深入，不久的将来，会出现一个国际上统一的关于肺癌超微结构的分类标准。

三、肺癌超微结构分类与组织学分类的比较

肺癌超微结构分类主要是根据细胞起源进行分类，因而将细支气管肺泡癌作为一种独立类型，而组织学上本型只是肺腺癌的一种亚型。另外，超微结构上对于小细胞癌和大细胞癌的分类，与组织学分类明显不同。组织学上这两种类型的肺癌范围相对较广；而在超微结构上，仅将电镜下不见向鳞状上皮和腺上皮分化及神经内分泌分化的癌，根据细胞大小差异，分别称为小细胞未分化癌和大细胞未分化癌。此外，由于光镜下识别鳞癌或(和)腺癌有无伴有神经内分泌分化是很难的(除非进行免疫组织化学染色)，而在电镜下这种现象是很易识别的，从而出现了鳞癌或(和)腺癌伴有神经内分泌分化这些亚型。当然组织学与超微结构分类，二者有各自的特征，因而在统计肺癌类型及亚型所占比例上会不一致。如超微结构分类腺鳞癌的比例要比组织学分类高；另外，对于小细胞癌和大细胞癌二者所占比例，因不同的分类也有一定差别。Auerbach 等[72]通过对49 例肺癌的组织学和电镜比较，发现二者的符合率为67.3%(33/49)，不符合率为32.7%(16/49)。其中不符合率较高的组织学类型是低分化鳞癌、低分化腺癌和大细胞癌；其次是中分化鳞癌和中分化腺癌。因此，对于肺癌，特别是分化较低肺癌的确诊，联合应用光镜、电镜，必要时进行免疫组织化学和特殊染色等手段是非常必要的。

四、肺癌超微结构特征与肺癌生物学特性的关系

关于肺癌超微结构特征与肺癌临床治疗及其预后等方面的关系，也有一些学者进行了初步的研究。例如，Hattori 等[70]发现，癌细胞核呈小圆形、核分裂数较多和核仁小而多的小细胞肺癌，经化疗后有较好的疗效。Iglehart 等[73]报道电镜下具有鳞状细胞分化特征的小细胞肺癌病人，手术治疗后实际存活5 年者超过25%。国内刘鸿瑞等[68]对16 例小细胞肺癌超微结构和免疫组化的研究，发现超微结构上神经内分泌颗粒呈多形性和具有鳞状细胞分化特征的病例，具有较长的存活时间。但Copple 和 Albain 等[63,67]分别对小细胞肺癌和大细胞肺癌的超微结构进行观察，结果未发现对临床治疗和患者预后有意义的超微结构特征。

（韩安家）

第4节　肺癌细胞学

肺癌的细胞学检查属于肺癌的定性诊断。标本来源包括：①痰；②纤维支气管镜检查获得的支气管刷片、涂片/冲洗液，支气管肺泡灌洗液；③细针穿刺活检涂片(经皮胸腔或经支气管穿刺涂片)；④胸腔积液涂片；⑤纵隔镜检查涂片；⑥胸腔镜检查涂片。

一、肺细胞学标本的采集方法

(1) 痰　是指气管、支气管的分泌物和肺泡的渗出液，通过支气管黏膜假复层纤毛

柱状上皮的纤毛摆动，管壁平滑肌的收缩及咳嗽的气流，经口腔的排出物。痰是诊断肺部疾病最常用的细胞学标本。痰的细胞学检查，具有简便、可多次重复送痰、价廉、诊断价值高的特点，深受临床医师及患者的欢迎。痰细胞学检查是目前诊断肺癌的重要方法之一，是一种简单方便的非创伤性诊断方法。其最大优点是可在影像学发现病变以前便得到细胞学的阳性结果。痰细胞学检查阳性、影像学和支气管纤维镜检查未发现病变的肺癌，称为隐性肺癌。肺癌痰细胞学检查的阳性率随检查技术水平、肿瘤部位、病理类型、痰液采集和选材的不同而不同，阳性率在40%～80%之间。一般而言，中央型肺癌、有血痰者，其癌细胞检出率较高。鳞癌、小细胞肺癌也有较高的阳性率。痰液的采集以晨起从肺深处咳出的带有血丝的痰液为好。连续3～5天的痰细胞学检查可提高检出率[74,75]。

(2) 支气管纤维镜检查刷片　纤维支气管镜检查：这是肺癌诊断中重要的手段。纤维支气管镜检查可直接观察到气管和支气管中的病变，并可在直视下钳取并擦拭，以获取病理组织学和细胞学诊断所需的标本。

临床医师在纤维支气管镜检查直视下，将可疑部位或病变部位直接刷片，做细胞学检查，可与活检组织学诊断互相弥补，提高诊断阳性率。刷片要求快速固定于固定液缸中，涂片干燥，会令细胞发生许多人为变态，使诊断发生困难。

(3) 支气管冲洗液或吸出物　在纤维支气管镜达不到的小支气管，在X线引导下对病变部位的支气管的冲洗液或吸出物做细胞学检查，有一定的应用价值。

(4) 肺泡灌洗液　肺泡灌洗液经离心沉淀，亦可作为肺癌细胞学检查的材料。

(5) 胸水　有胸水的病例，可行胸腔穿刺，抽出新鲜胸水，经离心处理，取沉淀物涂片找癌细胞。血性胸水癌细胞的检出率较高。

(6) 经皮细针肺穿刺　对于肺部的病变，经常规的痰细胞学或支气管纤维镜等非创伤性检查仍不能确诊的病例，可考虑行经皮细针肺穿刺细胞学检查。中山医科大学肿瘤医院曾报道100例经皮细针肺穿刺细胞学检查结果，阳性率达94%[75]。

其他的细胞学检查还包括锁骨上肿大淋巴结或皮下结节的穿刺涂片细胞学检查。胸腔镜检查，一般都是在其他非创伤性检查执行之后仍然未能确诊的病例才考虑应用。

二、痰涂片中常见的非肿瘤细胞和非细胞成分

痰涂片中可观察到下述非肿瘤的细胞成分。

(1) 鳞状上皮细胞　痰液经口腔咳出，因而经常混有来自口腔脱落的、成熟的鳞状上皮细胞，多少不定，有时鳞状上皮细胞量可较多。

(2) 纤毛柱状上皮细胞　气管支气管黏膜的纤毛柱状上皮细胞在痰涂片中经常可见到，由于纤毛柱状上皮细胞很易退变，包括纤毛脱落、胞浆崩解，因此在痰涂片中能辨认的纤毛柱状上皮细胞较为少见。只有当患者咳嗽剧烈时，才会出现较多的纤毛柱状上皮细胞。通常为单个脱落，很少成群或成片脱落。来自较大支气管的纤毛柱状上皮细胞，呈长圆锥形，其游离缘宽而平，表面有纤毛，但是纤毛很易脱落，细胞的基底部呈细长的针尖状，胞浆为均质结构或呈细颗粒状，HE染色呈红色。核圆形或卵圆形，染色质呈颗粒状，有时可见核仁，在核所在的部位细胞轮廓向外膨出。而来自较小支气管的纤毛柱状上皮细胞为圆锥形，细胞较矮。

(3) 杯状细胞　杯状细胞呈高柱状，胞浆内有多量黏液呈泡沫状或空泡状，核圆形或卵圆形。当黏液较多时，核被推到基底而成不规则形。

(4) 基底细胞　在痰中基底细胞很少见。

(5) 吞噬细胞　吞噬细胞对确定分泌物是否来自肺及支气管深部具有重要的意义，亦是确定送检痰是否合格的一个重要指标。细胞呈圆形或卵圆形，偶尔可见胞浆突起，细胞大小不一，其直径为10～40μm。它主要来自血中的单核细胞，具有极强的吞噬能力，如吞噬来自空气中的尘粒，而在胞浆内出现棕色或黑色的颗粒，则称之为尘细胞。吸烟的患者比不吸烟而生活在同样条件下的患者，这种细胞数量明显增多。如吞噬脂质，则在胞浆内出现空泡，称为泡沫细胞或黄色瘤细胞。亦可吞噬红细胞，并将红细胞内的血红蛋白分解成含铁血黄素，称之为心衰细胞。吞噬细胞的核为圆形、卵圆形或肾形，可见到双核或多核，有时可达到几十个核，称之为多核巨细胞。在肺慢性炎症、病毒性肺炎或肺间质病变时，多核巨细胞更为常见。

(6) 中性粒细胞　中性粒细胞是痰中最常见的细胞。在支气管炎、支气管扩张和肺炎，中性粒细胞往往是痰中的主要细胞。肺癌时由于癌肿表面坏死、溃疡，亦可出现多量中性粒细胞。中性粒细胞很易退变，而发生肿胀、变形或呈细长的核丝。

(7) 淋巴细胞　慢性支气管炎病人痰中淋巴细胞是很常见的，但多数是分散出现。如果淋巴细胞群集出现，此时应注意与肺癌、转移癌或淋巴瘤和白血病等鉴别。

(8) 浆细胞　痰中偶尔可见，为成熟的浆细胞。

(9) 嗜酸粒细胞　在支气管哮喘或某些肺过敏性疾病时，痰中可出现多量嗜酸粒细胞。

(10) 痰内可出现巨核细胞　这是因为来自骨髓的巨核细胞在通过肺毛细血管时进入肺泡，随痰排出所致。由于巨核细胞核大、深染，易误认为癌细胞。但是由于巨核细胞在痰涂片中很少见，通常只有1～2个细胞，而且重复检查时不易发现，因此易于鉴别。

(11) 花粉　呈球形结构，其大小和染色特性因花粉的不同而异，可为棕色、黄色或苏木素染成紫色，易误认为是巨核细胞或癌细胞。但花粉是植物细胞，外层有厚的、折光的、不染色的细胞壁，易于确定。

(12) 痰中的非细胞成分

1) 柯斯曼螺旋体(Curschmann spiral body)：这是一种由黏液浓缩而成的小支气管管型，其形态为螺旋形，中轴为深的紫色，边缘为浅紫色，PAS染色呈红色。在螺旋体的周围，往往有多量肺泡吞噬细胞。柯斯曼螺旋体最常见于慢性阻塞性肺疾病，在重度吸烟者和老年人较多见。它的形成可能是由于小支气管分泌的黏液过黏和纤毛活动较差，因而在小支气管腔内停留时间较长，使黏液浓缩的结果。

2) 钙化小体：紫色的钙化小体或颗粒偶尔可在痰中发现，尤其是慢性纤维空洞性结核病时较为多见。

3) 石棉小体：从事石棉生产工作者或从事接触含有石棉的煤渣的工作者，在其痰中有时可找到棒形的串珠状结构的石棉纤维。

痰涂片的背景比较复杂，细胞成分多，且伴有不同程度的变化。而支气管刷片，细胞成分比较单一，其主要细胞成分是呼吸道的纤毛柱状上皮细胞。这些细胞可以是单个的，亦可以成群或成片，细胞完整，有明显的纤毛。杯状细胞亦常见。此外，在刷片中还可见增生

的基底细胞、淋巴细胞和中性粒细胞。

三、呼吸道良性病变的细胞学

近年来，对呼吸道各种非恶性肿瘤疾病的细胞学研究，对脱落细胞学的变化有新的认识，而了解这些变化对肺癌细胞学的正确诊断和鉴别诊断有重要的意义。

（1）纤毛柱状上皮细胞

1）多核的纤毛柱状上皮细胞：纤毛柱状上皮有时可出现多核，其核的数目可为2～3个，亦可达20～30个，甚至于更多。多核的纤毛柱状上皮的细胞核较小，大小一致，一般不见核仁。这种多核的纤毛柱状上皮在支气管刷片或冲洗液中较为常见，而在痰涂片中较少见。阴性的呼吸道涂片中如果发现有多核的柱状上皮细胞时，应仔细观察涂片或重复检查，以排除隐性癌的可能。

2）核增大的柱状上皮细胞：在支气管刷片有时可见到不少核明显增大的柱状上皮细胞，其核的直径比其他细胞大一倍或更多，核染色质增多、变粗，核仁亦可增大。整个细胞的体积可以正常，亦可增大。这种核增大的细胞是纤毛柱状上皮对各种刺激的反应，如支气管镜检查后、插管麻醉后较为常见；其次，支气管炎、肺炎的病变亦偶可见到。这种细胞与肿瘤细胞主要的区别是存在有纤毛或终板。

3）纤毛柱状上皮细胞增生：在慢性支气管炎、支气管扩张或哮喘时，支气管上皮发生增生，使细胞层次增多，形成许多皱褶或乳头状结构。其基底部细胞较小，类似基底细胞。当上述疾病急性发作时，这些增生的细胞可以成群脱落，出现在涂片中。形态上通常呈圆形、卵圆形、不规则形或蜷成"毛毛虫"样的细胞群，群内细胞较小，见不到胞浆，核大小基本一致，其中可见到小核仁。细胞互相重叠呈立体结构。细胞群边缘的细胞较大，有明显的胞浆，有时还可见到纤毛或纤毛附着部的终板，这是良性细胞的重要标志。如细胞群内有杯状细胞，则在边缘可见到黏液分泌的空泡。这种增生的细胞群有时与腺癌，尤其是细支气管肺泡癌细胞相似，必须注意鉴别。其鉴别要点在于：增生的纤毛柱状上皮细胞表面可见纤毛或终板，柱状细胞排列规则，核仁大小不等。

（2）基底细胞增生　基底细胞为锥形或多角形，沿基底膜排列并不到达腔面。在大支气管基底细胞较多，而在小支气管基底细胞数量较少。基底细胞增生是一种非特殊性反应，在慢性支气管炎、支气管扩张、结核及其他慢性病变（如真菌感染、慢性肺炎）时，均可出现。基底细胞增生可以是单层的，即基底膜上基底细胞稍增大，紧密排列成单层栅栏状；亦可以是复层的，即基底细胞超过两层，表层仍为纤毛柱状上皮细胞。在检查痰标本时，增生的基底细胞很少发现，只是在支气管插管后较常见。但是，更常见于支气管刷片、支气管冲洗液。在涂片中，增生的基底细胞通常成群，细胞较小，核深染，胞浆很少，在细胞群的边缘常可见分化成熟的纤毛柱状上皮细胞。这种增生的基底细胞必须注意同小细胞癌相区别，尤其是核大小不一致时，更应注意。

（3）鳞状细胞化生　鳞状细胞化生在大支气管是较常见的病变。吸烟患者比不吸烟者为多。鳞状细胞化生是支气管受慢性刺激而发生的一种适应性变化。一旦发生鳞化，化生局部的纤毛-黏液排送系统丧失。多年来，许多文献均指出鳞化参与癌变过程，有向鳞癌转变的可能。

在组织学上：支气管树鳞化多数为灶性分布，通常为复层非角化的鳞状细胞；细胞为多面形，核稍增大，圆形或卵圆形，核仁明显，偶见细胞间桥；表层细胞呈扁平，有时其中可混有少数分泌黏液的细胞或柱状上皮细胞，而且鳞化和基底细胞增生往往同时存在。

在细胞学上：鳞化细胞通常成片脱落，呈铺砖式排列，核稍增大，但大小一致；胞浆较少，细胞为多角形，在痰涂片中鳞化细胞同来自口腔、咽喉的鳞状细胞不易区别。但是鳞化细胞往往不完全成熟，因此细胞较小，胞浆少，而且成群脱落，如果在成群细胞的边缘可见到增生的基底细胞或柱状上皮细胞，则可以明确地判断它是来自支气管树的鳞化细胞。鳞化细胞是非角化的鳞状细胞，如果出现角化现象，可能是向鳞癌转变的一个异常分化的信号，必须特别加以注意。在涂片中发现角化明显、核深染的细胞，应高度警惕肺鳞癌的可能[76~78]。

（4）异型鳞状细胞化生　异型鳞状细胞化生又称不典型鳞状化生，认为是一种癌前病变[79]。Saccomanno[80]经过长期的细胞学随访，发现铀矿工人的支气管鳞状细胞化生、不典型鳞状细胞化生，最后转变为原位癌和浸润癌。在肺鳞癌旁组织的研究中，亦发现鳞化伴非典型增生的变化，远远高于对照组。在组织学上不典型鳞化时，鳞状细胞排列紊乱，细胞层次明显增多，核大小不一，有时见到不典型的角化。细胞学表现为：不典型鳞化细胞常成群脱落，核大小不一，染色较深，胞浆比单纯鳞化细胞少，染色更显嗜酸。根据核的异型性，将不典型鳞化分为轻、中、重三级。重度不典型鳞化很似鳞癌细胞。如果出现单个类似典型鳞癌细胞的异常细胞，就必须高度怀疑鳞癌，而进行随访观察，以免贻误诊断。

四、肺癌的细胞病理学

1. 鳞状细胞癌

肺鳞状细胞癌是肺癌常见的组织学类型。组织结构上，肺鳞癌多为非角化型鳞癌，角化型较少。但是，肺鳞癌同一病例的癌组织各部分的分化程度往往很不一致。角化型和非角化型可同时存在。而脱落细胞学主要取决于表面的癌细胞的分化程度，深部的癌细胞很少脱落。因此，细胞学确定癌的分化程度相对困难。

（1）涂片检查　鳞癌细胞在涂片中，其细胞形态具有一定的特点。

1）细胞形状和大小的异常：鳞癌细胞的形状和大小变异很大，可以为圆形、多角形、梭形，甚至出现奇形怪状的细胞。所谓纤维形、蛇形、蝌蚪形癌细胞，实质上是癌珠周围的细胞，是癌细胞角化过程的反映，亦是浸润性鳞癌的细胞学特征。原位鳞癌是极少出现这类细胞的。在痰涂片中，鳞癌往往为单个分散或三五成群，细胞呈单层，很少有重叠或呈立体状结构的细胞群（彩图3-84），这是鳞癌有别于腺癌的一个重要特点。

2）核的异常：鳞癌细胞的核，大小不一，形状多变。除了圆形、卵圆形外，还可以出现不规则形状的畸形核。核染色深，核内结构不清，整个核类似一团苏木素染色的团块，即所谓"印度墨汁点样"核（India ink dots nucleus）。这是由于来自肺癌表面的癌细胞发生核固缩所致，因此在痰中较为常见，而在针吸细胞中则较少见（彩图3-85）。有一部分癌细胞核的结构清晰可见，甚至出现核仁（彩图3-86，3-87），此时易误诊为腺癌[81,82]。

3）胞浆的异常：鳞癌细胞的胞浆较丰富，结构较致密而厚，边界较清楚。没有发生角化的癌细胞，胞浆着红色（彩图3-88）（巴氏染色为蓝色）；而发生角化的癌细胞呈深红色

(彩图3-89)。有时癌细胞完全角化,核溶解消失,转变成无核的鬼影细胞。这种鬼影细胞的存在,配以其他细胞变化,是诊断角化型鳞癌的重要依据。

4)"细胞吞噬细胞":细胞吞噬细胞是指一个大的癌细胞的胞浆内,出现一个小的癌细胞(彩图3-90),并将大癌细胞的核压成半月形,位于边缘,两个癌细胞之间常出现一个半月形空晕。这种"细胞吞噬细胞"是真的吞噬现象,还是细胞异常分裂,使两个子细胞没有适当分开,而留在另一个细胞胞浆内,目前仍不清楚。但是"细胞吞噬细胞"现象,反映了细胞生长活跃、互相挤压的结果,因此对癌细胞诊断具有重要意义。

(2)痰细胞学与支气管刷片细胞学的差别　鳞癌细胞学的特征在支气管刷片的鳞癌细胞与痰内的鳞癌细胞有一定的差别。应仔细观察。

痰细胞学和支气管刷片细胞学之所以有区别,其主要原因为:痰细胞是自然脱落的细胞,且主要来自肺癌表面衰老呈坏死、变性的癌细胞[83];而支气管刷片是由于机械摩擦而人为脱落的细胞,其中部分是属于增生活跃的癌细胞,因此出现核仁,细胞成群。支气管刷片的癌细胞定型比较困难,有时易将鳞癌误诊为腺癌,需要特别注意。

(3)细胞学确定癌分化程度困难　组织切片根据癌巢结构和癌细胞分化程度将肺鳞癌分为低分化和高分化。但从细胞学角度进行分类,准确性不高。因为:①肺鳞癌各部分的分化程度很不一致。在一小块癌组织内,有时可以出现角化型、非角化型鳞癌等多种组织像。而根据少数脱落细胞去诊断肿瘤的分化程度,非常困难。因此,同一病例的细胞学诊断报告第一次诊断为高分化鳞癌,而第二次又诊断为低分化鳞癌的混乱情况,也时有发生。②痰细胞是来自表面衰老的癌细胞,角化或角化趋势较明显,易诊断为高分化鳞癌;而支气管刷片因细胞可来自深层的增生活跃的部分,易诊断为低分化鳞癌。因此,根据细胞学的特点,不必过分强调癌细胞的分化程度。

痰内找到鳞癌细胞,一般来说可以认为是肺鳞癌。但是类似的癌细胞可以来自口腔、喉、咽、食管或较少见的气管。也可以是其他部位的鳞癌转移到肺后,在痰中亦可找到鳞癌细胞。因此,痰内找到鳞癌细胞,必须排除其他部位的鳞癌,才能决定肺癌的诊断。

(4)鉴别诊断　支气管黏膜上皮鳞状化生,尤其是不典型鳞化,脱落的细胞很易同鳞癌细胞相混淆,需要仔细鉴别。不典型鳞化虽然有一定程度的核大小不一,或畸形,但细胞仍然连接成片,没有典型的单个鳞癌细胞,这是区别肺鳞癌和不典型鳞化的重要依据。其次,成片细胞内的核异型较轻,核染色质颗粒较细,亦是鉴别的依据。不典型鳞化既是一个癌前病变,亦是肺鳞癌灶周支气管上皮细胞常发生的一种异常病变。因此,涂片发现较明显的不典型鳞化细胞时,除必须仔细寻找单个典型的鳞癌细胞外,还应做细胞学的随访观察,以便发现早期癌。

放射治疗或化疗后支气管上皮细胞或鳞化细胞可以出现核增大、深染、大核仁,有些类似鳞癌细胞[84~86],对这类病例的细胞学诊断必须慎重。

腺癌细胞坏变时,可出现核固缩和胞浆的嗜酸性着色。如果细胞数量较少,易误诊为鳞癌[87]。

鳞癌细胞与不典型鳞化、组织修复、退变和放、化疗后支气管黏膜上皮变化细胞形态学的鉴别诊断,见表3-7[88]。

表3-7　鳞状细胞癌与其他病变细胞学的鉴别诊断

病变性质	细胞病理学特点
异型的鳞状细胞化生	在痰中单个细胞；在支气管刷片或冲洗液中单个细胞或片状，大小形状不一，细胞边界清；核/浆比低到中等度增加，核圆形，位于中央，核膜光滑，染色质细到粗颗粒状，无核仁，角化+/-；背景干净或炎性
原位鳞癌	单个细胞，数量可以很少，大小不一，核大，核/浆比大；胞浆嗜酸，核膜光滑；染色质粗颗粒凝块状；无核仁；背景干净
鳞癌	细胞孤立，或松散粘连，在合体性组织碎片中；角化珠+/-；孤立的细胞大小形状上显著的多形性，细胞边界清楚；胞浆角化，核大，位于中央，核膜不规则，细到粗颗粒状染色质；背景干净或坏死
修复、退变	细胞大多在组织碎片中，细胞边界清楚，单个细胞；核/浆比小；核膜光滑；细颗粒状染色质；单/多、微小/大的核仁，核仁形状可以不规则；背景有程度不同的炎症
化疗和放疗后	大多为单个细胞，小到大，有显著的多形性；核/浆比不定；核膜光滑，染色质凝块状粗颗粒，(模糊)污点状；核仁大，不规则；胞浆不定，一般丰富，稀薄到致密，空泡变

2. 肺腺癌

腺癌较常发生于小支气管，以周围型多见。早期临床症状不明显，X线或CT可发现肺周围的球形肿块。组织结构因肿瘤分化程度的不同，可以出现腺状、乳头状和实性结构。腺癌易发生血道转移和侵犯胸膜引起癌性胸水。由于形态和起源的支气管大小不同，细胞学上可将腺癌分为两类，即支气管腺癌和细支气管肺泡癌。但是，要准确区分这两个类型是比较困难的。

(1) 肺腺癌的细胞病理学诊断

1) 支气管腺癌：这型肺腺癌大多起源于小支气管的上皮细胞，部分亦可能来自黏液腺。腺癌往往是单个或成群脱落。分化较好的腺癌以成群脱落为主，细胞群较大，而且群内细胞相互重叠呈立体结构(彩图3-91，3-92)。它是组织学上腺样或乳头状结构在细胞学上的表现。分化较差的腺癌，单个癌细胞增多，细胞群较小而少，结构亦较松散。

单个癌细胞一般为圆形或卵圆形，偶尔可见柱状细胞。胞浆为浅红色，常有许多细小的空泡，偶尔亦可出现较大的空泡。核圆形或卵圆形，核膜常折叠或锯齿状，核膜明显。核染色质呈颗粒状，常有一个或几个较明显的核仁。双核或多核细胞常见。核位于细胞的一端，即所谓的核偏位(彩图3-93)。

支气管刷片的细胞学同痰细胞相比有一些差别。主要是成群的癌细胞更为常见。细胞核呈细颗粒状，染色质主要集中于核膜内缘，使整个核空泡化，核仁明显(彩图3 94)。因此，支气管刷片时，仔细观察细胞群，对诊断是非常重要的。但是，如果固定不及时，涂片干燥，致使核内结构不清，往往给诊断带来极大的困难。

2) 细支气管肺泡癌：细支气管肺泡癌是由无纤毛的细支气管上皮或Ⅰ型肺泡上皮起源的肿瘤。它多位于肺的周边部或胸膜下，可分为单结节型、多结节型和弥漫型。癌细胞沿肺泡壁生长，而肺泡壁的正常结构仍然保存。

细支气管肺泡癌同支气管腺癌细胞学形态很相似，不易区别。但是仔细观察，仍发现

有一些差异:①细支气管肺泡癌癌细胞常常成群,单个细胞较少。但每个细胞群细胞数量不多,一般只有10～20个细胞,极少超过40～50个细胞。细胞群境界清楚,常呈圆形或卵圆形。癌细胞大小较一致,异型性不明显。核圆形,常有1～2个小核仁,胞浆较少,染色较淡。②癌细胞常常同多量肺泡吞噬细胞混杂在一起,说明这些癌细胞来自肺泡腔。支气管刷片在细支气管肺泡癌的诊断中意义不大;而肺泡灌洗液对本癌的诊断则有一定的价值。少数病例偶尔可出现砂粒体。

细支气管肺泡癌与支气管腺癌(即普通型腺癌)在细胞学和组织学上虽然有一定的差异。但在细胞学上纵使具有典型的细支气管肺泡癌的形态,也不能最后诊断为"细支气管肺泡癌",仅能诊断为"细胞学形态符合细支气管肺泡癌"。因为细胞学或组织学上虽具有典型的细支气管肺泡癌的形态特点,但不能确定癌组织是否已发生间质浸润。因为细支气管肺泡癌一旦发生间质浸润,其预后与普通型腺癌(支气管腺癌)相似。所以细支气管肺泡癌的最后诊断,决定于手术标本切片排除癌组织间质浸润;而其形态结构又符合细支气管肺泡癌的诊断标准。

(2) 肺腺癌的鉴别诊断

1) 成群脱落的支气管上皮细胞:这是同腺癌容易混淆的病变。尤其是当增生的柱状上皮细胞有非典型变化时,可以出现核大小不一、核仁增大、核深染等变化,更易误诊为腺癌,必须仔细鉴别。其鉴别要点为:①增生的支气管上皮细胞,虽然可有核大小的轻度变异,并出现较大的核仁,但没有腺癌那样明显。②脱落的支气管上皮细胞群多数为片状,核重叠很少;而腺癌细胞群的核,常常重叠呈立体结构。③脱落的上皮细胞,群内细胞核的分布较均匀,即核与核之间的距离相似;而腺癌细胞群内,核的分布不均,即核与核之间的距离不一。④脱落的成群细胞的边缘,细胞核呈栅栏状排列,或细胞呈柱状,游离缘有纤毛或终板,则肯定是良性细胞;而腺癌细胞群缺乏这些特征。⑤如果细胞群的周围或一侧出现一层没有细胞核的胞浆带,则有利于良性增生的诊断。⑥除细胞群以外,重要的是要观察单个散在的细胞,如果发现有单个、散在的、具有典型结构的癌细胞,则可做出明确的腺癌诊断,因为腺癌病例绝大多数均可找到这类散在的癌细胞。

2) 低分化鳞癌:涂片中,脱落细胞可以出现巨大的核仁,有时可误诊为腺癌。但是,鳞癌在涂片中,多为单个散在,或三五成群,细胞呈单层,很少重叠;若出现重叠的癌细胞,更符合腺癌诊断。

3. 小细胞肺癌

(1) 细胞学特点　　多为中央型,较早发生转移。组织学将小细胞癌分为小细胞癌和复合性小细胞癌;癌细胞具有神经内分泌分化。小细胞肺癌在涂片中,其细胞具有一定的特点。

小细胞癌在涂片中,癌细胞主要为单个脱落,即使成群脱落亦是一个结构很松散的细胞群,很像一串互相连接而又不紧密黏合在一起的葡萄(彩图3-95),这一点同腺癌有明显的不同。

癌细胞体积小,比成熟的淋巴细胞稍大。细胞浆很少,略呈嗜酸性。细胞边界不清。核圆形或卵圆形;核浆比例明显增大,核外形不规则。坏变的癌细胞核常常发生固缩,这种癌细胞的核染色很深,核内结构不清,呈"印度墨汁点样"(India ink dots)。而没有坏变的癌

细胞，核染色呈颗粒状，其中常有几个较粗的染色质中心，一般没有核仁（彩图3-96，3-97）。小细胞癌的癌细胞虽然排列方向不一，但常常随黏液丝排列。因此，挑选涂片比溶解离心法为好。

（2）鉴别诊断　在涂片中，小细胞癌的癌细胞体积小，核大，胞浆少；缺乏特征性的或专一性的结构特征。当癌细胞发生变性、坏死或涂片处理不当引起人为变态时，更易与淋巴细胞、小圆形肿瘤细胞和基底细胞混淆。所以，在诊断时，要小心鉴别。

1）淋巴细胞：在慢性淋巴细胞性肺炎，滤泡性支气管扩张时，痰涂片中可出现成条带状分布的淋巴细胞。由于这些淋巴细胞可来自滤泡中心或边缘部分，故细胞大小和核的大小可以不一致，甚至于可出现核分裂像。因此，必须同小细胞癌相鉴别。鉴别的要点是：①淋巴细胞虽然成条带分布，但细胞均为单个，松散的细胞群，不形成具有一定特征性的形态结构。②少数转化的淋巴细胞可见到核仁，而小细胞癌一般没有核仁。③小细胞癌的核有明显染色质中心，核比淋巴细胞为大。若为支气管刷片，则常见坏死组织，偶见菊形团样结构的癌细胞巢。

2）恶性淋巴瘤：尤其是大细胞淋巴瘤需要与小细胞癌相区别。大细胞淋巴瘤常可见核仁，没有一定排列的细胞群，一般易于区别。

3）基底细胞增生：基底细胞增生在痰涂片中很少出现，而在支气管刷片中常见。基底细胞增生在刷片中多为成群，而且排列紧密，没有或很少单个细胞，在细胞群的边缘，常可见到分化成熟的柱状上皮，鉴别不难。

在支气管刷片中还需要同支气管类癌、腺样囊腺癌相区别。这些肿瘤在细胞学上均以成群为主，而且排列紧密，很少有核固缩的细胞，因此鉴别并不困难。

4）类癌：细胞成群，铺砖样。细胞大小、形态较一致，小圆或立方形，偶见双核或巨细胞，核圆形；核仁小或无，胞浆少，透明或微嗜酸性；无核分裂；无核碎裂或坏死。这些有别于小细胞癌。

5）低分化癌（腺癌或鳞癌）：细胞多为单个散在分布或偶成堆。细胞圆形、立方或矮柱状、短梭形；细胞虽小，但比小细胞癌细胞大，呈轻度异型，染色质粗颗粒状，核仁明显，核分裂常见，坏死可见或无。这些与小细胞癌有所区别。

许多转移性小细胞肿瘤，如神经母细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、视网膜母细胞瘤等，亦有些类似小细胞癌，需要结合临床和影视学资料加以鉴别。

4. 大细胞癌

大细胞癌组织学的特点是体积大、核大、核仁明显、胞浆丰富，既没有鳞癌的特点，亦无腺癌的特征，故名大细胞癌。据电镜观察，大细胞癌一部分可找到鳞癌的特点，也可发现腺癌的结构。

在涂片中，大细胞癌多为单个细胞脱落，有时则可成群，群内细胞大小不一，很少重叠。癌细胞较大，既没有鳞癌细胞学的特征，亦没有腺癌细胞学上重叠的特点。胞浆较多，均质而嗜酸性。核大而不规则，核仁非常明显。有时涂片内可见到多核的巨大的癌细胞。由于大细胞癌易发生坏死，所以在一些癌细胞的胞浆内常有不等量的中性粒细胞侵入。

大细胞癌因为恶性特征很明显，定性诊断并不困难。

5. 腺鳞癌

（1）细胞学病理诊断原则　　腺鳞癌在光镜下检查不多见，而根据电镜观察腺鳞癌在肺癌中较常见。细胞学检查并没有特征性的表现，而是一种既具有鳞癌特点又有腺癌特征的混合性癌[2]。

肺癌细胞学在不同的组织学类型中，既有恶性瘤细胞的共同特征，也不同程度地存在各自的细胞形态结构的特点。但由于细胞学涂片缺乏组织切片中见到的肿瘤组织学结构特征；况且涂片的细胞形态易受多因素的影响，如标本来源、标本处理是否恰当、涂片质量的好坏等，皆可直接或间接影响细胞形态。因此，细胞学涂片诊断肺癌存在一定的难度。这要求细胞学医师熟悉各类型肺癌细胞学特点；认真阅片，小心辨认。同时还必须了解病者的临床资料，涂片标本的来源，避免诊断时的盲目性。细胞学诊断与组织学诊断一样，首先确定送检标本细胞学上的良恶性。在肺癌诊断中，要根据细胞学的特点区分非小细胞肺癌和小细胞肺癌；对非小细胞肺癌，尽可能区分是鳞癌还是腺癌。这些资料对临床医师是非常重要的。

（2）肺癌各主要类型细胞学鉴别要点　　见表3-8。

表3-8　肺癌主要类型的细胞病理学特点[88]

	鳞状细胞癌	腺癌	细支气管肺泡癌	小细胞癌	大细胞癌
涂片细胞的分布、结构	孤立的恶性细胞，松散粘连成簇，在高分化型可见角化珠	孤立的恶性细胞，松散粘连成簇，伴或不伴腺泡结构的组织碎片，有三维的乳头状结构，边缘光滑	细胞孤立，松散聚集或在合体性组织碎片中	孤立的恶性细胞，松散粘连成簇或在无任何结构的组织碎片中	孤立性恶性细胞，松散粘连成簇或在合体性、无任何结构的组织碎片中
细胞	分化好者，有明显多形性；圆形、多角形、梭形到蝌蚪状；细胞边界清；核/浆比中等到明显增大；无核的鳞屑	大圆形、多角到柱状；细胞边界清到不清；核/浆比增大	细胞小到中等大小，圆、立方、柱状；细胞边界清到不清；核/浆比增大	小（静止的淋巴细胞的2～2.5倍）圆、卵圆到梭形；细胞边界不清	小到大，立方形、圆形到多角形；高核/浆比
核	中央；圆形；光滑到不规则的核膜；染色质细到粗颗粒状，显著的大小不一的核仁；固缩的核常见于分化好的病变，核分裂（+/－）	中心到偏位；卵圆到圆形；光滑到不规则的核膜；细颗粒状染色质，小到显著的核仁；核沟（+/－）	中心到偏位；圆形；有光滑到不规则的核膜；粉尘状染色质，微小到显著的核仁	中央；圆到卵圆形、梭形；光滑或不规则的核膜；染色质微尘状或固缩；核仁不明显到缺乏；核分裂常见，核碎裂	中央；光滑到不规则的核膜；细到粗颗粒状染色质，显著的微小/大核仁，核分裂多见

续表

	鳞状细胞癌	腺癌	细支气管肺泡癌	小细胞癌	大细胞癌
胞浆	不定，少到丰富；在高分化者有角化	一般丰富，透明，淡染，泡沫到致密；黏液空泡(+/-)；砂粒体(+/-)	少到中等量；淡染，泡沫到空泡状，分泌性空泡；砂粒体(+/-)	很少到不容易察觉的胞浆	不定，少到丰富，透明，淡染或浓染
背景	干净或坏死	常见坏死	干净，无坏死	坏死	干净或坏死
细胞化学	AB(-)或极个别细胞(+) PAS(+/-)	AB(+) PAS(+)	AB(+) PAS(+) PAS阳性的核内包含体	AB(-)或个别细胞(+) 嗜银颗粒(+)	AB(-)或个别细胞(+) PAS(+/-)
免疫细胞化学	CEA(+) CK(+) 神经内分泌标记物(-)	CEA(+) CK(+) 神经内分泌标记物(-)	CEA(+) CK(+) 神经内分泌标记物(-)	CEA(+/-) 低分子量CK(+) 神经内分泌标记物(+)(75%)	CEA(+) CK(+) 神经内分泌标记物(-/+)

(吴秋良)

第5节　肺癌分子病理学

恶性肿瘤的发生、发展，是一个多因素、多阶段和多基因异常的过程。近年来，随着分子生物学技术的迅猛发展，可以通过检测肿瘤相关基因的存在，分析肿瘤相关基因的缺陷和表达情况，及其与肿瘤分化、浸润和转移之间的关系，以达到基因诊断肿瘤及判断预后的目的。

肺癌的发病率和死亡率高居恶性肿瘤的首位。从临床治疗角度，肺癌可分为两大类：小细胞癌(small cell lung cancer，SCLC)和非小细胞癌(non-small cell lung cancer，NSCLC)。小细胞癌主要表现神经内分泌特性，且对化学治疗敏感；大多数非小细胞癌缺乏神经内分泌特性，组织学上包括鳞癌、腺癌和大细胞癌三大类。目前人们对于这两大类肺癌的细胞来源是否起源于同一或不同的干细胞、肺癌发生发展的分子机制如何、肺癌耐药性是如何产生的等一系列问题，尚未明了。随着分子生物学技术的发展，人们对于肺癌分子病理学，特别是癌基因(oncogenes)和抑癌基因(tumor suppressor genes or recessive oncogenes)方面的研究，已取得了一定的成绩。本节将从癌基因、抑癌基因、凋亡调控基因、肿瘤转移相关基因、肿瘤耐药基因和其他基因异常等六个方面在肺癌中的研究现状，介绍肺癌的分子病理学。

一、癌 基 因

癌基因是指细胞中发生变异的一类原癌基因。原癌基因是指存在于细胞中的病毒癌基因的类似物，这些原癌基因在正常细胞的增殖和分化过程中起重要调控作用。原癌基因编码的蛋白质可出现在细胞膜、细胞质、细胞核及细胞外。根据原癌基因编码蛋白质的功能不同，原癌基因可分为五类：生长因子(growth factors)、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases)与非受体酪氨酸激酶(non receptor tyrosine kinases)、膜相关的G蛋白(membrane associated G proteins)、胞质丝氨酸/苏氨酸激酶(cytoplasmic serine/threonine kinases)和核转录因子(nuclear transcription factors)。原癌基因发生变异导致其正常的结构和功能发生改变，即原癌基因的活化，这种活化基因的表达和生物学功能在肿瘤的发生、发展中起促进作用。原癌基因活化的方式主要有基因扩增(gene amplification)、基因突变(gene mutation)、异源启动子(heterologous promoter)表达、转录物的剪切(transcript splicing)异常、基因异位表达(gene ectopic expression)、染色体易位(chromosomal translocation)、基因重排(gene rearrangement)、配体激活(ligand activation)、基因过表达(gene overexpression)、截短形式(truncated form)多肽的表达，以及基因甲基化(gene methylation)改变等。以下着重介绍肺癌中有关癌基因研究的现状。

1. ras 基因

ras 癌基因是应用人类肿瘤细胞基因组DNA 转导小鼠纤维母细胞，使其在裸小鼠体内成瘤筛选克隆的癌基因家族之一。在哺乳动物细胞中，ras 癌基因家族有三个结构类似的成员，分别称为H ras (与Harvey 鼠肉瘤病毒癌基因同源)、K ras(与Kirsten 鼠肉瘤病毒癌基因同源)和N-ras(来自于神经母细胞瘤细胞株)。这三种癌基因的编码产物，分子量都是21kDa，因此又称p21 蛋白。三种ras 蛋白质一级结构的氨基末端序列是高度一致的，其区别主要是羧基末端的20 个氨基酸残基序列。p21-ras 蛋白能够结合GTP 并具有内在性GTP 酶的活性，即可以水解结合的GTP 变成GDP。ras 蛋白与GTP 结合时处于活性状态，可以转导生长刺激信号并使其进入到细胞核。当GTP 水解时，ras 蛋白处于非活性状态，其信号转导功能丧失。处于活性状态的ras 蛋白主要通过酪氨酸激酶连接其下游的丝/苏氨酸激酶，并激活 c-Raf 和有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinases，MAPK)蛋白，后者进一步激活核转录因子如c-myc、c fos、c-jun，出现蛋白合成增加及细胞的增殖。当ras 基因发生突变时，p21 ras 蛋白失去了水解GTP 的能力，ras 蛋白与GTP 持续结合导致生长信号持续异常地进入细胞核，促进细胞不断生长。ras 基因主要通过点突变(常见于密码子 12，13 和61)而激活。

应用PCR 技术发现，15%～20%的NSCLC 存在ras 基因的点突变。其中肺腺癌的ras 基因点突变可达20%～30%，且90%表现为K ras 基因的点突变，85%的K ras 基因点突变位于第12 位密码子。ras 基因的点突变在SCLC 中很罕见[89]。大多数(70%)K ras 的点突变是G T 置换，即正常的甘氨酸(GGT)转换为半胱氨酸(TGT)或缬氨酸(GTT)。有研究显示，吸烟史的长短，与肺癌中K-ras 基因点突变的出现率之间存在相关性[90]。K-ras 点突变和 ras 蛋白高表达，与NSCLC 患者生存率下降相关，特别是采取手术根治的早期

NSCLC 患者。Harada 等[91]通过对57例经手术切除治疗的NSCLC患者随访发现,K-ras点突变组的5年生存率为53.3%,明显比无K-ras点突变组的5年生存率83.6%低,提示K ras点突变可作为判断肺癌(特别是早期肺癌)患者预后的一个指标。虽然有研究提示,ras基因突变的肿瘤对化疗和放疗不敏感,但体外通过对NSCLC细胞株的研究,并未发现ras基因突变与一些化学药物治疗引起的耐药性之间存在明显的关系。此外,最近的前瞻性研究结果发现,中晚期(临床分期为Ⅲ期和Ⅳ期)肺腺癌患者的化疗敏感性和生存率,与K ras基因突变之间并无相关性[92]。一些研究针对ras基因的变异,令ras基因的功能失活,可抑制肿瘤细胞的恶性生长。此结果表明,纠正突变型ras引起的信号传导通路的异常,可能是一条控制肿瘤细胞恶性增殖的有效途径。

2. myc 基因

1978年,Sheiness 等从鸟逆转录病毒(avian retrovirus)的基因组中分离鉴定出一种具有恶性转化作用的癌基因,称为v-myc基因。1982年,Vennstrom 等又首先从鸡中克隆了与v-myc同源的细胞癌基因,称为c-myc。之后,Dalla-Favera,Crews 等又从各种生物细胞中克隆了人、黑猩猩、小鼠、大鼠、狗、猫、蛙等的c-myc基因序列,证实c myc是一种高度保守的细胞癌基因。另外,从不同的细胞类型中克隆了与c-myc基因高度同源的基因序列,构成了myc基因家族。例如:从人神经母细胞瘤中克隆了N-myc癌基因;从人小细胞肺癌中克隆了L-myc;从大鼠的脑组织中克隆了主要在脑组织中表达的B-myc癌基因。最近又克隆出了一种对于肿瘤细胞恶性转化具有抑制作用的myc基因,称为s-myc。将myc蛋白的一级结构与其他同源蛋白的一级结构序列进行比较分析,发现myc蛋白结构中具有螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix,HLH)和亮氨酸拉链(leucine zipper,LZ)结构区,这些结构区与myc和max蛋白形成的异二聚体及myc蛋白的生物学功能密切相关。myc可与max、mad、mx11形成异二聚体[93]。myc-max异二聚体识别并结合共价序列CACGTG,继而导致下游基因的转录激活。myc基因通过直接激活并调节DNA合成、RNA代谢和细胞周期的方式,进而在正常细胞的生长和增殖中发挥作用。myc癌基因的生物学活性较复杂,作为一种核转录因子,与特异性DNA序列进行结合,并对一系列基因启动子的活性具有调节作用。myc蛋白在细胞周期、细胞分化、细胞凋亡和细胞的恶性转化过程中,都有十分重要的作用。

SCLC和NSCLC中经常出现myc基因的激活,但N-myc和L myc的异常仅出现在SCLC中。myc基因的激活可表现为基因扩增(gene amplification)或转录水平的调节异常(transcriptional dysregulation),从而导致蛋白的过表达(protein overexpression)。myc基因扩增后每个细胞中可出现20~115个拷贝,且通常是myc家族的一个成员出现基因扩增。Richardson[89]总结了17家不同的研究结果,发现18%(36/200)的SCLC肿瘤和31%(38/122)SCLC细胞株、8%(25/320)NSCLC肿瘤和20%(3/15)NSCLC细胞株,出现myc家族中一个成员的基因扩增。另外,myc基因的扩增多出现于细胞株(这些细胞株绝大部分来自转移瘤而非原发瘤)、以前曾接受过化疗的患者和SCLC的变异型[94]。这些结果提示,myc基因的扩增可能伴随着较差的预后。有报道,SCLC中有L-myc基因扩增伴随重排,可出现L-myc与RLF基因(the rearranged L-myc fusion gene)融合形成嵌合体蛋白[95,96]。此外,L-myc的表达可能与SCLC呈高度的神经内分泌分化特性有关。用全反式

维甲酸(all-trans retinoic acid)处理SCLC 细胞株并抑制其生长后,SCLC 细胞株可出现神经内分泌分化特性、L myc 的表达增加和myc 表达下降[97]。一些前期研究结果提示,L myc的 EcoR1 限制性片段长度多态性,可能与肺癌易感性、肺癌转移和较差的预后相关;但也有研究结果未发现这一相关性[98]。

3. 生长因子、生长因子受体类基因

肺癌及其相邻正常的肺组织,均可见多种生长因子及其相应受体蛋白的表达。这一现象提示,一些自分泌或旁分泌生长因子环(autocrine or paracrine growth stimulatory loops),可能在肺癌的发生、发展中有一定的作用。

(1) 胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide,GRP)和蛙皮素样多肽(bombesin-like peptides, BN)及其受体　GRP/BN 具有广泛的生理作用,包括对细胞分泌、细胞生长和神经的调节作用。GRP/BN 在肺胚胎发育和修复中也有一定作用。目前已分离出三种人类GRP/BN 受体亚型[99]。研究发现,用针对GRP/BN 羧基末端区域的中和性单克隆抗体或蛙皮素的拮抗物,作用SCLC 细胞株后,可明显观察到SCLC 细胞株的软琼脂集落形成能力下降,以及这些细胞株在裸鼠体内形成的移植瘤生长速度的减慢[100,101]。临床实验显示,针对GRP/BN 的单克隆抗体处理12 例SCLC 病人,其中1 例肿瘤有明显消退,4例患者病情稳定[102]。此结果提示GRP/BN 的单克隆抗体具有抗肿瘤作用。免疫组化结果发现,20%～60%的SCLC 表达GRP,而NSCLC 很少表达GRP[49]。三种GRP/BN 受体却在SCLC 和 NSCLC 细胞株中广泛分布,绝大部分至少表达一种 GRP/BN 受体。尽管GRP/BN和GRP/BN 受体自分泌环在肺SCLC 细胞有较高表达,并对其生长增殖起一定作用,但目前尚未见编码GRP/BN 的基因有异常(如基因扩增、基因重排)的报道。

(2) 神经调节素(neuregulins)和c-erb B 家族

1) 神经调节素:又称 Neu 分化因子(Neu differentiation factors, NDFs)或 heregulins。是一类主要与膜受体酪氨酸激酶的c-erb B 家族(c-erb B1,c-erb B2,c-erb B3和c-erb B4)作用的生长因子多肽。神经调节素与c-erb B 家族结合,诱导内源性激酶活性,后者起动细胞内信号传导级链,如MAP 激酶通路。事实上,神经调节素与c-erb B 结合构成的异二聚体,是这一信号传导途径中必不可少的,因为c-erb B 本身没有相应的配体。另外,c-erb B 与神经调节素结合后,c-erb B 可提高和稳定这一异二聚体,并具有增强信号刺激的作用。神经调节素和c-erb B 家族构成的生长刺激信号,可促进肺癌的生长。

2) c-erb B 家族中两个最重要的成员:

A. c-erb B2:也称Her2/neu,位于17q21。编码表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)类蛋白。c-erb B2 的基因扩增和过表达主要出现在人类乳腺癌和卵巢癌组织中,且被认为是预后不良的指标之一。c-erb B2 的扩增在肺癌中少见,大约1/3的NSCLC(特别是肺腺癌)有c-erb B2 的过表达[103]。c-erb B2 的过表达与一些肺癌患者的生存期缩短有关[104]。体外研究发现,抗c-erb B2 的单克隆抗体可以抑制有c-erb B2 表达的NSCLC 细胞株的生长[105]。此外,将c-erb B2 基因转染进永生化的支气管上皮细胞,发现c-erb B2 的过表达对肿瘤的形成起一定的辅助作用,但并非导致肿瘤发生的主要因素[106]。也有报道转染c-erb B2 基因后,可增强NSCLC 细胞株在裸鼠体内形成的移植瘤的远处转移能力[107]。其他的体外研究发现,c-erb B2 过表达与NSCLC 细胞株的耐药性有

关[108]。有实验发现，呈c-erb B2低表达的NSCLC细胞株经转染c-erb B2基因后，表现c-erb B2过表达且出现NSCLC细胞株的耐药性[109]。因而部分具有c-erb B2过表达的肺癌患者，可能有较差的预后。

B. c-erb B1：又称表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)。主要调节表皮的增生和分化。c-erb B1在肺癌中的活化主要表现为过表达而非基因扩增。c-erb B1的过表达在NSCLC比SCLC中更常见，且与肿瘤的分级和分化有关。敲除c-erb B1基因的小鼠表现为一些器官的发育障碍，如肺的支气管树和肺泡发育不良，肺泡容积减少50%，Ⅱ型肺泡上皮不成熟。c-erb B1(EGFR)的配体有表皮生长因子(EGF)和转化生长因子α(transforming growth factor α，TGFα)等六种，肺癌细胞分泌这些配体(特别是TGFα)，与erb B1结合形成自分泌环，促进癌细胞的生长[110]。

(3) 其他的生长因子及其受体　kit基因编码另一种酪氨酸激酶受体，其配体为干细胞因子(stem cell factor，SCF)。SCF和kit在许多SCLC中有共同表达。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors，IGFs)包括IGF-Ⅰ和IGF-Ⅱ及其配体1型胰岛素样生长因子受体(IGFR-Ⅰ)，在SCLC和NSCLC中经常共表达。IGF-Ⅱ在肺癌的自分泌生长刺激中可能起主要作用。此外，肺癌中还可检测到原癌基因v-sis编码的血小板衍生的生长因子(platelet-derived growth factor，PDGF)及其受体(PDGFR)的表达。

肝细胞生长因子/弥散因子(hepatocyte growth factor/scatter factor，HGF/SCF)可以刺激上皮细胞的增生、移动以及组织形态和间质血管的形成。HGF在正常肺组织中表达水平较低，但大多数NSCLC表达高水平的HGF，SCLC却不表达HGF。HGF的受体是MET原癌基因编码的产物，其广泛分布在正常肺组织、NSCLC和SCLC。因此，HGF及其受体形成的自分泌环，在NSCLC癌细胞增殖中起一定的作用。另外，HGF的表达与NSCLC经手术切除后患者较差的预后呈正相关[111]。最近，有研究发现部分肾细胞癌中存在MET基因突变，但肺癌中的MET基因有无突变，有待于进一步研究。

二、抑癌基因

人们在研究肿瘤发生机制的过程中，逐步认识到还有一种通过纯合性缺失或失活而引起细胞恶性转化的基因，称之为抑癌基因(tumor suppressor gene)、隐性癌基因(recessive oncogene)、抗癌基因(antioncogene)或肿瘤易感基因(tumor susceptibility gene)等。抑癌基因的发现是肿瘤研究中的重大进展。抑癌基因的生物学功能与癌基因相反，在控制细胞生长、增殖和分化过程中起着十分重要的负调节作用，并能潜在抑制肿瘤生长，如果抑癌基因出现基因缺失、突变等异常而表现功能失活，可导致细胞恶性转化并形成肿瘤。理论上确定一种抑癌基因，必须具备以下三个条件：①该恶性肿瘤的相应正常组织中该基因必须正常表达；②该恶性肿瘤中这种基因应有功能失活或结构改变或表达缺陷；③将这种基因的野生型导入基因异常的肿瘤细胞内，可部分或全部改变其恶性表型。对抑癌基因的研究不仅对探索肿瘤发生发展分子机制具有重要意义，而且对肿瘤的预防、治疗、瘤细胞诱导分化、凋亡、衰老等方面也有重大价值。近年来随着一些新的抑癌基因的不断克隆与鉴定，抑癌基因的研究已成为当今生命科学研究中的热点。

1. p53基因

p53基因是基因研究最为广泛深入的抑癌基因之一。p53基因全长约20kb，定位于人类染色体17p13.1，由11个外显子组成，第一个外显子区无编码蛋白质功能。p53基因的编码产物是一个由393个氨基酸残基组成，分子量为53kDa的核磷酸化蛋白，具有蛋白质-DNA和蛋白质-蛋白质结合的功能。现已明确p53是细胞生长周期中负调节因子，与细胞周期的调控、DNA修复、细胞分化和细胞凋亡等生物学功能有关。p53基因有野生型和突变型两种，其产物也有野生型和突变型。野生型p53蛋白的半衰期很短，仅约15～30分钟。因此，在正常细胞中几乎检测不到p53蛋白的表达。p53蛋白具有转录调节作用，特别是γ射线、紫外线或致癌剂等因素的作用下，细胞内DNA受到损伤，p53蛋白的C末端结合损伤的DNA序列，出现p53蛋白积聚现象并使细胞停止于G1期，在DNA开始合成前进行损伤的修复或诱导DNA损伤未修复的细胞凋亡。DNA损伤是导致野生型p53蛋白激活的主要分子事件。野生型p53蛋白的激活继而诱导其下游一系列基因的表达，包括：可调节CDK活性的p21/WAF1/CIP1、MDM2、DNA损伤导致细胞生长受阻相关的GADD45(growth arrest and DNA damage inducible)、Bax、IGF-BP和控制细胞周期通过G1/S期和细胞凋亡的细胞周期素G(cyclin G)等。由此可见，p53蛋白对于维持细胞基因组的完整性非常重要，而缺乏p53野生型功能的细胞则不能阻滞于G1期以修复损伤的DNA，最终演变成为肿瘤细胞。有研究发现，突变型p53蛋白与染色体的非整倍体之间有关系，提示p53蛋白除在细胞周期的G1/S控制点起作用外，还参与G2/M控制点的调控。

在肿瘤细胞中，p53基因的失活主要有两种形式：一种是p53基因发生突变，其编码产物失去抑制肿瘤的功能；另一种是p53基因及其编码产物尚能保持其野生型的正常结构，但与其他不同类型的病毒或细胞蛋白质(如与HPV的E6癌基因蛋白、与HBV的HBxAg蛋白和与EBV的EBNA5和ZEBRA等蛋白)结合成稳定的蛋白质复合体后，改变了野生型p53蛋白的构象，从而使p53蛋白的功能失活，并导致细胞出现恶性转化。p53基因突变的方式主要表现为点突变、缺失突变、插入突变、移码突变和基因重排等。其突变位点大部分集中于第5～8外显子，即p53基因突变存在突变热点(hot spots)。大多数(50%)p53基因点突变表现为引起蛋白质功能发生改变的错义突变(missense mutations)，少数为无义突变(nonsense mutations)或剪切位点异常(splicing abnormalities)。

染色体17p13上p53基因的一个等位基因在SCLC和NSCLC中经常出现缺失，而另一个等位基因大多表现为突变失活，其发生率在SCLC中为75%～100%，在NSCLC中为0～50%，且大多数突变表现为错义突变，从而使p53蛋白的半衰期延长达数小时且功能失活。因此，采用免疫组化方法很容易在肺癌细胞中检测到p53蛋白的表达，SCLC中p53蛋白的异常表达率为40%～70%，在NSCLC中为40%～60%。多数研究发现，肺鳞癌比腺癌的p53蛋白表达率高。此外，携带有突变型p53基因的转基因鼠，除了形成骨和淋巴造血组织肿瘤外，还可形成肺癌。进而将野生型p53基因导入有其他抑癌基因和癌基因异常的肺癌细胞株后，癌细胞由于凋亡而出现明显的生长抑制。利用逆转录病毒将野生型p53基因注射进经传统方法治疗失败的9例NSCLC患者的瘤体内，结果3例肿瘤出现消退，3例肿瘤的生长比较稳定并出现比治疗前更多的瘤细胞凋亡现象。肺癌中p53基因突变也常出现在外显子5～8。关于吸烟可导致p53基因突变的证据，主要来自肺癌中p53基因的突

变与吸烟有密切关系，且吸烟引起的肺癌中p53基因突变主要表现为A→G和G→T置换。与以往多数学者仅研究p53外显子5～8的突变不同，Fujita等[112]采用PCR-SSCP方法对52例肺癌细胞株和106例原发性NSCLC组织中p53基因的整个编码区（外显子2～11）进行了突变分析，结果发现，高于80%的肺癌细胞株（15/18的SCLC；28/34的NSCLC）和48%（51/106）的NSCLC组织中出现p53基因突变，且p53突变率在鳞癌（67%）明显比腺癌（39%）高。Guang等[113]对108例NSCLC采用单链构象多态性（SSCP）技术和序列分析方法研究了p53基因突变与肺癌临床病理的关系，结果p53基因突变率在肺腺癌、鳞癌、大细胞癌和腺鳞癌分别为30%、46%、33%和33%。并发现，较高的T期和N期及血管内瘤栓形成，与p53基因突变之间呈正相关。且p53基因突变率高的腺癌细胞异型性较明显，但未发现p53基因突变与患者生存率之间有显著的关系。Tseng等分析了p53基因突变与小细胞肺癌患者性别的关系，结果发现，出现p53基因多个外显子的异常在男性较女性多。

关于p53基因突变与肺癌患者预后的关系：Graziano等[114]总结了14个有关NSCLC中p53基因突变或p53蛋白表达对预后影响的研究。在四个关于p53基因突变研究中，有两个结果是p53基因突变提示患者生存期的缩短，而另两个结果未发现这一现象。在十个采用免疫组化分析p53蛋白表达意义的研究中，有五个结果是p53蛋白表达与患者生存期缩短有关，三个结果是p53蛋白表达可提高患者的生存时间，另两个结果未发现p53蛋白表达对患者的生存期有影响。有一个同时研究了p53基因突变和p53蛋白表达（非p53基因突变导致），发现p53蛋白表达是患者生存期缩短的一个重要指标。

2. Rb基因

视网膜母细胞瘤基因（retinoblastoma gene）简称Rb基因，是第一个被克隆的抑癌基因。首先，Knudson（1974）在家族性和散发的视网膜母细胞瘤细胞中发现了Rb蛋白功能的缺失，认为Rb蛋白功能的缺失在这种肿瘤的发生中起重要的作用，即著名的肿瘤"两次打击（two hits）"假说的形成。后来人们发现许多不同类型的肿瘤细胞中也有Rb基因突变或Rb蛋白功能的缺失。随着对Rb基因、蛋白结构和功能的不断深入研究，发现Rb蛋白与p53蛋白一样，对细胞的生长、分化、细胞周期、细胞凋亡等生物学行为的调节具有重要作用。

Rb基因定位于人类染色体13q14，全长约200kb，有27个外显子，26个内含子，转录产物约4.7kb的mRNA，编码由928个氨基酸残基组成，分子量为105～110kDa的核内磷酸化蛋白Rb。Rb蛋白的磷酸化状态是Rb基因调节细胞生长分化的主要形式。在细胞周期的不同阶段，Rb蛋白因磷酸化和去磷酸化的不同形式而表现不同的功能状态。在G1期，Rb蛋白为去磷酸化状态，当细胞开始进入S期时，磷酸化状态急剧增加，并持续到G2期和M期，细胞G1/S期Rb磷酸化受周期调节激酶CDC2、细胞周期素D1/CDK4和其他cyclin/CDK复合物的调节。调节Rb功能最重要的磷酸化事件发生在G1和S期交界处。Rb蛋白在去磷酸化状态时可与转录调节蛋白家族的E2F蛋白结合，抑制细胞进入S期。在病毒转化的细胞中，发现腺病毒E1A、SV40的大T抗原、HPV1型和18型的E7蛋白等，可直接与去磷酸化的Rb蛋白结合并使Rb蛋白失活，使Rb基因的生长抑制功能受到抑制，细胞摆脱Rb基因的负调节控制，从而使细胞表型发生变化，这可能是病毒致癌的机制之一。最近研究发现，Rb基因能抑制三种核RNA多聚酶（pol Ⅰ、pol Ⅱ、pol Ⅲ）的转录；另

外,Rb 基因也能抑制细胞的凋亡和诱导细胞分化。

Rb 基因的异常主要表现为等位基因缺失和基因突变。Rb 蛋白的表达异常在SCLC中达90%及以上,在NSCLC 中为15%～30%[115,116]。肺癌中Rb 基因的突变方式有等位基因缺失、无义突变或剪切位点异常。个别研究试图寻找肺癌中Rb 基因的点突变,但结果发现大部分突变是由于等位基因缺失而造成的Rb 基因的截短形式。也有报道发生在Rb 基因的"口袋"(pocket)区域罕见的错义突变可导致保护性Rb 的磷酸化,以及与癌基因编码蛋白质的保护性结合的形成。检测肺癌中Rb 基因异常出现的高低也与方法有关,例如:用DNA 印迹(Southern blot)仅检测到20%的SCLC 和0.9%(2/219)的NSCLC 有Rb 基因的缺失;用RNA 印迹(Northern blot)可检测到高达60%的SCLC 和10%(22/219)的NSCLC有RNA 的缺失或异常;而用免疫组化可检测到90%的 SCLC 和 32%(53/163)的 NSCLC有Rb 蛋白的表达异常[117]。有证据显示,携带有Rb 基因突变的视网膜母细胞瘤患者亲属的肺癌死亡率比一般人群高15 倍。另外,将野生型Rb 基因导入SCLC 细胞株中,发现细胞的生长出现抑制。Rb 蛋白表达的缺失与NSCLC 患者预后较差有关,特别是临床Ⅰ期和Ⅱ期的NSCLC[118]。但有些研究结果未发现这一相关性。随着对Rb 基因的进一步研究,发现了两种在结构和功能上与p110Rb 关系极为密切的相关基因,即p107 和pRb2/p130,组成了Rb 基因家族。p130 和p107 与p110 之间的同源性分别为30%、30%,p107 与p130之间的同源性为53%。研究发现,这些相关基因在肺癌中也出现异常。一个SCLC 细胞株中发现p130 基因的剪切接合位点存在点突变,这一变化导致外显子2 的缺失和截短形式p130 蛋白的表达。

3. p16 基因

多种肿瘤细胞中发现9 号染色体短臂的缺失突变,提示这一染色体区段中含有至少一种类型的肿瘤抑制基因。对这一染色体基因区进行序列分析,首先发现了一段与肿瘤发生有关的基因。由于该基因与多种肿瘤有关,故称之为多肿瘤抑制基因(multiple tumor suppressor gene,MTS1),因为MTS1 基因编码产物的分子量是15.8kDa,因而也称为p16基因,后被人类基因组织(human genome organization, HUGO)正式命名为细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2(cyclin dependent kinase inhibitor 2,CDKI2)。p16 基因定位于9p21,全长8.5kb,由两个内含子和三个外显子组成。三个外显子共同编码一种已知的细胞周期蛋白依赖性激酶4(cyclin dependent kinase 4,CDK4)的抑制蛋白,该蛋白由148 个氨基酸残基组成。

p16 既是细胞周期有效调控者,又是抑制肿瘤细胞生长的关键因子。p16 和细胞周期素D(cyclin D)竞争与CDK4 结合,当p16 与CDK4 结合后能特异性抑制CDK4 的活性。已如前述,Rb 蛋白在控制细胞周期中起重要作用,低磷酸化或去磷酸化的Rb 可阻止细胞进入S 期,而CDK4 可使Rb 磷酸化,使细胞进入S 期。当CDK4 受抑制(如p16 与CDK4 结合),Rb 基因抑制细胞增殖,阻止细胞生长。当细胞周期素D 与CDK4 结合时,则刺激细胞生长。因此,p16-细胞周期素D-CDK4-Rb 共同组成了控制细胞周期从G1 期到S 期的反馈调节系统,正常情况下这一系统处于平衡状态。当p16 基因异常而不能正常表达时,细胞周期素D 与CDK4 优先结合,使细胞生长失去控制,从而出现表型转化。

p16 基因异常分布的瘤谱极为广泛,几乎包括了人类肿瘤的大部分,如脑肿瘤、头颈

部癌、肺癌、食管癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、肾肿瘤、淋巴瘤和白血病等。Pollock 分析总结了人类多种肿瘤中p16 基因异常情况，发现有120 种以上的点突变和50 种其他类型的突变，包括缺失、插入和剪切位点异常等，同时也发现存在突变热点，主要位于p16 基因中一些保守序列。p16 基因异常主要分布在NSCLC 中，而在SCLC 中较少见。大约10%～40%的NSCLC 中可检测到p16 基因纯合子缺失或点突变[119]。采用Western blot 或免疫组化方法发现，大约30%～70%的NSCLC 中p16 蛋白的表达缺失。有学者认为，部分肺癌中p16 基因并无异常，但却表现为p16 蛋白表达缺失，可能与位于p16 基因 5'CpG 岛的过度甲基化有关。

有趣的是，Rb 基因异常主要出现于SCLC(90%)，而p16 基因异常主要出现于NSCLC (30%～70%)，但肺癌中很少存在这两种基因同时发生异常，较常见的现象是，细胞周期素D1 过表达与Rb 基因或p16 基因异常共存在[120]。值得注意的是，大约10%～30%的NSCLC 中Rb 基因和p16 基因是正常的，这部分肺癌的发生可能与细胞周期素D1、CDK4 和其他生长抑制基因异常有关。

关于p16 基因异常与肺癌生物学行为和预后的关系，大部分研究结果提示，p16 基因异常与NSCLC 的演进和转移有关。免疫组化检测，p16 蛋白表达的缺失程度与NSCLC 的临床分期呈正相关。Huang 等[121]的研究结果发现，p16 蛋白表达缺失在肺鳞癌比腺癌高，且肺鳞癌中p16 蛋白表达异常伴随着患者较差的预后。但也有研究结果不支持这一观点，认为p16 蛋白表达缺失与NSCLC 的临床分期和病人的预后无相关性。

值得一提的是，除了p16 基因外，还发现了一些具有抑制CDK 活性的基因，包括p15，p18，p19，p21，p27 和 p57。其中，p15(也称 CDKN2B，MTS2)与 p16 在氨基酸序列上有70%的同源性，肺癌特别是NSCLC 中常出现p15 和p16 基因的缺失，但p15 基因点突变在肺癌中很罕见。目前还未发现肺癌中有p18、p19、p27 基因的突变。但有研究发现，低水平的p27 蛋白表达与NSCLC 较差的预后有关。p57 定位于11p15。Kondo 等[122]发现13 例肺癌中有11 例出现p57 杂合性缺失，并呈现p57 蛋白表达下调。

4. PTEN 基因

1997 年，美国三个实验室几乎同时在10q23 发现了一个肿瘤抑制基因，分别命名为PTEN 基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome tengene)，MMAC1 基因(mutated in multiple advanced cancers 1 gene)，TEP1 基因(TGFβ-regulated and epithelial cell-enriched phosphatase 1 gene)。实际上，这3 个基因属于同一基因。PTEN 基因位于染色体10q23.3 区，有9 个外显子，编码403 个氨基酸组成的蛋白，产物的相对分子量为56kDa。PTEN 第5 外显子编码的122～132 位氨基酸序列与酪氨酸磷酸酯酶或丝/苏氨酸、酪氨酸双特异磷酸酯酶催化中心的氨基酸序列高度一致。酪氨酸磷酸酯酶能够拮抗蛋白质酪氨酸激酶的生长刺激作用，PTEN 蛋白与酪氨酸磷酸酯酶有相同的功能区，因此研究人员认为PTEN 是一种肿瘤抑制基因。进一步研究发现，将野生型PTEN 基因转染入PTEN 异常的胶质母细胞瘤细胞系后，瘤细胞的生长、侵袭能力明显受到抑制。同样，将野生型PTEN 基因转染入PTEN 突变的乳腺癌，可导致乳腺癌细胞凋亡，癌细胞的生长也明显受到抑制。目前，研究人员发现PTEN 主要有以下功能：①参与胚胎的正常发育；②通过G1 期阻滞或诱导细胞凋亡机制，抑制细胞生长；③抑制端粒酶活

性；④抑制细胞迁移、铺展和局部黏附。

研究发现，PTEN 基因异常可存在于胶质母细胞瘤、前列腺癌、肾细胞癌、乳腺癌和肺癌等多种肿瘤。主要通过等位基因缺失、基因突变和甲基化方式使该基因失活。PTEN 基因突变的形式包括缺失突变、错义突变、无义突变和mRNA 剪切异常等。最常见的PTEN突变发生于外显子3、5 和8，而且常常发生于染色体10q 杂合性缺失的肿瘤，突变多位于一个等位基因，并以移码突变、无义突变等常见。PTEN 基因突变存在于少数肺癌中，且小细胞肺癌比非小细胞肺癌PTEN 基因的突变率高。一些肺癌细胞株中发现有PTEN 基因的纯合性缺失[123]。

值得注意的是，在9 号染色体上有1 个PTEN 假基因，与PTEN 编码的序列有98%同源。因此，分析PTEN 基因突变时，必须排除PTEN 假基因的干扰。

三、重要的凋亡调控基因——bcl-2 家族

细胞死亡可分为细胞坏死(necrosis)和细胞程序化死亡(programmed cell death，PCD)。细胞程序化死亡亦称细胞凋亡(apoptosis)。细胞坏死是指细胞在各种不利的因素和条件下发生的被动性死亡；而细胞凋亡是指细胞在外部因素和细胞本身一些因素作用下，受机体基因精细调控的细胞"自杀"现象。两者有各自独特的形态学和生物化学特点(见表3-9)。细胞凋亡和细胞增殖一样，对于多细胞生物体的发育和稳态的维持是非常重要的，尤其是在胚胎发育、细胞数量的精细调控和具潜在危险性细胞(如自身免疫细胞)的清除等方面具有重要的作用。细胞凋亡过程涉及的基因种类繁多，但从功能角度可分为两大类：促进细胞凋亡的基因和抑制细胞凋亡的基因。从广义角度，这两类凋亡调节基因在肿瘤发生中所起的作用可相应归入抑癌基因和癌基因范畴。事实上，很多癌基因(如myc、ras、c-jun 和c-fos 等)或抑癌基因(p53 和Rb 等)也参与细胞凋亡的调节。本部分主要介绍重要的凋亡调控基因——bcl-2家族，在肺癌发生发展中的作用。

人bcl-2 基因(bcl-2 gene)是一种原癌基因，是B 细胞淋巴瘤(B cell lymphoma)基因的简称。bcl-2 家族成员主要有两个结构域，即位于羧基端的跨膜结构域(transmembrane region，TM)和数量不等的bcl-2 同源结构域(bcl-2 homology，BH)。BH 结构域是bcl-2 家族各成员之间，或bcl-2 家族成员与其他蛋白(如Raf-1 等)之间相互作用的重要分子基础。bcl-2 的生物学功能与bcl-2 和其家族成员之间的相互作用有关。目前已知，大多数bcl-2 家族蛋白既能形成同二聚体，也能和其他蛋白形成异二聚体。研究表明，完整的BH1 和BH2 结构域对于bcl-2或bcl-X_L 与bax 形成异二聚体是非常重要的。同时，bcl-2/bax 或bcl-X_L/bax 的比例，可能是决定细胞对凋亡刺激信号敏感性的重要因素之一。当bcl-2 或bcl-X_L 过表达时，细胞免遭凋亡；反之，当bax 过量并以同二聚体占优势时，细胞易于凋亡。

bcl-2 的过表达在抑制细胞凋亡的同时，也可以增加肿瘤细胞对一些化疗药物的耐受性。研究发现，将bcl-2 基因转染入人类小细胞肺癌细胞系后，显示出对一些化疗药物较高的耐受性。进一步将针对bcl-2 mRNA 的反义寡核苷酸转染进该细胞株，发现bcl-2 的表达水平明显下降，且细胞易于凋亡及细胞的活性降低。一些研究显示，小细胞肺癌中bcl-2 蛋白表达比非小细胞肺癌明显高。运用免疫组化方法，大约75%～95%的小细胞肺癌中可检测到bcl-2蛋白的表达[124]。这似乎出现了相互矛盾的现象，因为小细胞肺癌比非小细胞肺癌对化

疗更敏感，细胞易于凋亡而死亡。而小细胞肺癌中bcl-2蛋白表达却比非小细胞肺癌高，bcl-2蛋白的功能主要是抑制细胞凋亡。还有难以解释的现象是，研究发现有bcl-2蛋白表达的小细胞肺癌患者有较长的生存期。同样的现象也出现于非小细胞肺癌中。由此可见，bcl-2在肺癌中的作用较复杂，其中还有一些作用尚未被人们认识。在非小细胞肺癌中，bcl-2表达在鳞癌(25%～35%)中比腺癌(0～10%)高。另外，bcl-2表达阳性的非小细胞肺癌多有神经内分泌标志表达，提示bcl-2表达可能与非小细胞肺癌的神经内分泌分化有关[125]。研究发现，非小细胞肺癌中bcl-2表达与异常的p53表达之间呈负相关性，多出现其中一种表达异常。但p53突变和bcl-2过表达经常同时出现在小细胞肺癌中。bcl-2表达阳性的非小细胞肺癌的瘤细胞侵袭能力较低。有作者采用免疫组化方法检测121例肺的神经内分泌癌(包括类癌、不典型类癌、小细胞癌和大细胞神经内分泌癌)中bcl-2和bax的表达，结果发现二者表达呈负相关。在类癌和不典型类癌中主要是bcl-2低表达和bax高表达；而在小细胞肺癌和大细胞神经内分泌癌，主要是bcl-2高表达和bax低表达。另外，这四种神经内分泌癌的生物学行为是从低度恶性的类癌、中度恶性的不典型类癌到高度恶性的大细胞神经内分泌癌和小细胞癌，而bcl-2的表达也逐渐呈现增高趋势[126]。

表3-9 细胞凋亡与细胞坏死的区别

鉴别点	细胞凋亡	细胞坏死
原因	生理或病理	病理
潜伏期	数分钟到数小时	无
受累细胞	单个	多个
细胞体积	变小，与周围细胞分离	细胞肿胀，变大
细胞膜	膜完整，有膜泡形成，通透性正常	完整性破坏，通透性增加
细胞骨架变化	形成凋亡小体	分解、细胞内容物流失
细胞器	完整	损伤
溶酶体	完整	裂解
线粒体	浓缩、跨膜电位受损，细胞色素C释放等	肿胀、破坏，能量生成受损
细胞核	先浓缩，密度增高，后核小体间降解，DNA电泳呈阶梯状	随机裂解，DNA电泳呈连续分布
对ATP的需求	必需	无需
结局	被吞噬细胞吞噬，不引起炎症反应	释放细胞碎片，引起炎症反应

四、肿瘤转移相关基因

浸润和转移是恶性肿瘤两个最重要的生物学特性，也是绝大多数肿瘤患者的致死因素，对肿瘤转移的分子生物学机制研究表明：肿瘤转移也是癌基因和抑癌基因参与调节的复杂过程，通过肿瘤转移相关基因的过度表达或表达下调，对肿瘤转移的整个过程进行调控；同时，还是一个涉及肿瘤细胞遗传信息、表面结构、抗原性、侵袭力、黏附能力、产生局部凝血因子或血管生成能力、分泌代谢功能，以及肿瘤细胞与宿主、肿瘤细胞与间质之间相互作用的多步骤、多因素参与的过程。这就是肿瘤转移机制的全新理论——多元调控体系理论。研究发现，一些基因的表达可促进肿瘤的转移，称之为肿瘤转移促进基因(metastasis-enhancing gene)。主要包括基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases，MMPs)、黏附分子CD44、整合素β1和癌基因c-myc、ras和c-erb B2等，及抑癌基因p53的

突变。一些基因的表达可抑制肿瘤的转移，称为肿瘤转移抑制基因(metastasis-suppressor gene)，如 nm23、E-钙黏素(E-cadherin)、纤维蛋白溶解酶激活抑制因子(plasminogen activator inhibitor，PAI)和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor metalloproteinases，TIMP)等。关于这方面研究的内容非常丰富，这里重点介绍几个与肺癌转移相关的基因。

1. 基质金属蛋白酶类

细胞外基质(extracellular matrix，ECM)是存在于细胞与细胞之间的结缔组织，主要包括基底膜和间隙结缔组织两大类。目前已证实ECM 不仅参与多种细胞的生理过程，而且还参与炎症、肿瘤浸润和转移等病理过程。降解ECM 的酶类主要有丝氨酸蛋白酶类、半胱氨酸蛋白酶类和基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases，MMPs)三大类。其中MMPs 被认为是最重要的一类。自1962 年Gross 和Lapiere 发现第一个MMP 以来，目前MMPs 家族的成员已达20 种。主要有五大类，分别是：胶原酶、明胶酶、基质水解酶、膜型-MMPs 和其他MMPs(表3-10)[127]。MMPs 在体内的表达、激活以及对底物的分解过程都受到严密的调控，如受到细胞因子、生长因子和激素的调控。这种调控可通过以下几个不同水平实现：转录水平的基因表达调控；转录后mRNA 稳定性；蛋白质的翻译与酶原分泌的调控；酶原激活的调控和激活后抑制剂对其活性的调控。

表3-10 基质金属蛋白酶家族

MMPs 家族类别	MMP 编号	分子量(kDa) 酶原/激活	水解底物
(1) 胶原酶			
胶原酶-1	MMP-1	57/48	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅶ、Ⅹ型胶原；明胶，巢蛋白，细粘素
胶原酶-2	MMP-8	85/65	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胶原
胶原酶-3	MMP-13	60/48	Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胶原
胶原酶-4	MMP-16	?	?
(2) 明胶酶			
明胶酶A	MMP 2	72/66	明胶；Ⅰ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ型胶原；弹性蛋白；FN；LN
明胶酶B	MMP-9	92/84	明胶；Ⅳ、Ⅴ型胶原；弹性蛋白
(3) 基质水解酶			
基质水解酶-1	MMP 3	60/50	蛋白聚糖；LN；FN；明胶；Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅸ型胶原；MMP 1；MMP 8；MMP 9
基质水解酶 2	MMP 10	53/47	蛋白聚糖；FN；Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型胶原；明胶；MMP 8
基质水解酶-3	MMP-11	65/45	FN 和LN
基质水解酶-4	MMP-7	28/21	LN；FN；蛋白聚糖；纤溶酶原激活因子；明胶；弹性蛋白；Ⅳ型胶原；MMP 1；MMP 9
(4) 膜型MMPs			
膜型1 MMP	MMP 14	63/54	酶原型MMP-2；酶原型MMP-13；蛋白聚糖；FN
膜型2-MMP	MMP-15	72/61	酶原型MMP-2；酶原型MMP-13；蛋白聚糖；FN
膜型3 MMP	MMP-16	64/55	酶原型MMP 2
膜型4 MMP	MMP-17	70/54	?

续表

MMPs 家族类别	MMP 编号	分子量(kDa) 酶原/激活	水解底物
膜型5-MMP	MMP-21		
(5) 其他			
	MMP-12	52/43	弹性蛋白;FN;Ⅳ型胶原
	MMP-20		牙釉蛋白
	MMP-19		
	MMP-23		
	MMP-24		

注:FN:fibronectin(纤维连接蛋白);LN:laminin(层粘连蛋白)

在正常的生理情况下,MMPs 与其激活剂、抑制剂三者的表达处于平衡状态。当肿瘤发生时,这种平衡可能被打破。MMPs 与肿瘤浸润和转移关系的研究表明,MMPs 能降解肿瘤细胞需越过的屏障——基底膜的所有成分,因而被认为是影响肿瘤浸润和转移过程的主要因素之一。研究发现,许多肿瘤瘤细胞及其基质中都出现不同种类的 MMPs 过表达或(和)抑制剂的表达下调,并与肿瘤的浸润、转移和预后有密切关系。

肺癌中关于 MMPs 的研究主要集中在 MMP-2。Tokuraku 等[128]采用酶谱分析和 Northern blot 技术检测了 58 例肺癌中 MMP-2 的表达,发现 MMP-2 的表达与淋巴结转移之间呈正相关,MMP-2 的活性形式主要分布在肿瘤组织,且处于活性状态的 MMP-2 比例在淋巴结转移组明显高于非淋巴结转移组。膜型MMP(MT1-MMP)的表达与激活的 MMP-2 表达量密切相关,提示MT1-MMP 是MMP-2 的激活剂。这一结果也在其他肿瘤研究中得到证实。运用Northern blot、原位杂交和免疫组化技术,对一系列不同组织学类型的肺癌中MMPs 表达进行研究,结果发现,肺癌组织主要表达 MMP-2、MT1-MMP 和 MMP-11,其中MMP-2 的表达与所有类型肺癌的恶性生物学行为均有关[129]。另外,一种组织学类型肺癌中可同时表达几种MMP,提示不同的 MMP 之间可能在肺癌的生物学行为中存在协同作用。个别MMP 的表达率随着肺癌组织分化程度的降低和临床分期的增高而升高。运用免疫组化法发现,TIMP-2[一种金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases,TIMPs)]在多数类型肺癌中都处于高水平表达,但在小细胞肺癌中表达很低,提示TIMP-2 的低表达与小细胞肺癌的高度恶性生物学行为有关。另外,有学者在体外将 TIMP-2 注入人类肺癌细胞株中,结果出现该细胞株的浸润能力受到抑制。运用Northern blot 分析非小细胞肺癌中TIMP-2 RNA 的水平,发现不同组织学类型肺癌中TIMP-2 RNA 水平不一致,且腺癌明显比鳞癌的高。虽然TIMP-2 RNA 水平与肺癌淋巴结转移和临床分期间未发现相关性,但与患者的预后有明显关系[130]。

2. CD44

CD44 是一种分布极广泛的细胞表面跨膜糖蛋白,在淋巴细胞、纤维母细胞和上皮细胞表面均有表达,属细胞表面的黏附分子,主要参与细胞与细胞之间、细胞与基质间的特异性黏附过程。在生理条件下,主要有四类功能:①介导淋巴细胞和毛细血管后微静脉的内皮细胞结合,使淋巴细胞穿过血管壁回流至淋巴组织;②参与淋巴细胞的激活过程;

③可与细胞外基质中的透明质酸、胶原、纤维连接蛋白和层粘连蛋白等分子结合，参与细胞的黏附；④与细胞骨架蛋白结合，参与细胞伪足形成，并与细胞的迁移运动有关。标准的CD44(CD44 st)，或称为血液细胞型CD44分子，其核心蛋白分子量为37kDa，需要复杂的翻译后修饰加工等过程。上皮细胞表达大量的CD44核心蛋白，即CD44E，其翻译的模板是一种经过剪切加工的RNA分子。在大鼠转移性胰腺癌Bsp73 ASML细胞株中，发现了一种CD44分子，也是由经过剪切的CD44 mRNA模板编码的一种蛋白质分子，称为CD44V。研究表明，CD44在肿瘤的发展、演进和转移过程中具有重要作用。CD44能促进循环的肿瘤细胞在继发器官定位，其机制可能是通过自身信号传导。因此，有人称CD44为肿瘤转移促进基因。最近有研究发现，膜型基质金属蛋白酶及其抑制剂(如TIMP等)与CD44剪切物的形成有关，且参与呈CD44阳性表达的癌细胞的移动。

Ochiai等[131]分析了112例肺癌组织中标准CD44(CD44 st)和变异CD44(CD44 V6)表达与肺癌临床病理的关系，结果：CD44 st和CD44 V6在肺鳞癌中的阳性率分别为45.7%和60.9%；在肺腺癌中分别为2.3%和4.7%；而21例小细胞癌均未出现CD44 st和CD44 V6表达。进一步分析发现，CD44 V6的表达与肺鳞癌的分化程度有一定的关系，即随着鳞癌分化程度的减低，CD44 V6的表达水平也随着下降。另外，作者曾在正常支气管上皮和鳞状上皮化生病变中也检测到CD44 st和CD44 V6的表达，提示通过检测支气管上皮CD44 st和CD44 V6表达，可作为判断肺鳞癌发生发展的一个指标。Kogan等通过检测一系列肺癌分子指标，也发现肺鳞癌中CD44 V5和CD44 V6有较高的表达，提示二者可作为判断向肺鳞癌分化的指标。Takigawa等[132]采用ELISA法分析了NSCLC和肺良性病变患者血清中CD44 st和CD44 V6的水平，结果肺鳞癌患者血清中CD44 st和CD44 V6的水平明显比腺癌和大细胞癌高，但作者未发现血清中CD44 st和CD44 V6水平与肿瘤临床分期和肿瘤转移之间有显著关系。Wimmel等[133]的结果发现：CD44在肺鳞癌、细支气管肺泡癌、腺癌、大细胞癌和小细胞癌中的表达依次下降；对于不同的CD44剪切形式，CD44 V5、CD44 V7和CD44 V8，特别是CD44 V6的表达，与肺鳞癌和细支气管肺泡癌之间有非常密切的关系，且伴随着肿瘤的低转移潜能；CD44表达与肿瘤的大小、淋巴结转移、瘤细胞的增殖指数(Ki-67表达)和肿瘤的分级等，均无明显的关系。由此可见，不同剪切形式的CD44，在不同组织学类型的肺癌中所起的作用可能不一致。

3. nm23

1988年，Steeg等首先在7株具有不同转移能力的鼠黑色素瘤细胞中，发现有一段基因的mRNA水平与肿瘤细胞的转移呈负相关，并且在低转移的癌细胞株中该基因的mRNA水平高于高转移细胞株10倍多。他们将这一基因称为nm23基因(non metastasis 23 gene)，提出nm23很可能是一个肿瘤转移抑制基因。后来在啮齿类动物转移模型、细胞转染实验中，证明了nm23 mRNA水平与转移抑制表型密切相关。人的nm23基因定位于17q22，编码产物的分子量大约是17kDa，由152个氨基酸残基组成。人nm23基因有两个亚型，分别称为nm23-H1和nm23-H2。nm23-H1和nm23-H2在氨基酸序列上有88%的同源性。其中nm23-H1 mRNA水平似乎与肿瘤细胞转移关系更为密切。生物化学分析表明，nm23的基因产物为核苷酸二磷酸激酶(NDPK)。nm23基因在肿瘤中的研究主要集中在与肿瘤转移的关系。在乳腺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、前列腺癌和黑色素瘤等许

多肿瘤中，都有关于nm23 基因表达研究的报道。Lai 等[134]采用免疫组化检测了32 例 1 期非小细胞肺癌中nm23-H1 基因的表达情况，结果10 例(31.3%)有nm23-H1 基因表达，且有nm23-H1 基因高表达的肺癌病例均未出现肿瘤的远处转移(随访18～83 个月，平均35 个月)，但未发现nm23-H1 基因表达水平的高低与患者生存率之间有明显的关系。Huwer 等发现肺鳞癌患者支气管肺泡灌洗液中，nm23 基因表达水平比正常对照组高2～7 倍，但nm23-H1 基因表达与肿瘤临床分期和肿瘤发生的部位无关。Hsu 等通过对人肺癌细胞株CH27 的研究，发现nm23-H1 基因和MST1 基因(编码 p16)二者的表达比例高低，与癌细胞的转移潜能有关。Tomita 等[135]通过检测46 例配对的肺癌及相应淋巴结转移病变中nm23-H1 基因表达，结果并未发现nm23-H1 基因表达与淋巴结转移有明显的关系，也未发现nm23-H1 基因表达与有淋巴结转移患者的生存率之间有关系。可见影响肿瘤转移的因素很多，相互之间可能存在更为复杂的关系，有待于进一步阐明。

4. E-钙黏素

钙黏素(cadherin)是一种跨膜糖蛋白家族，分子量在12～14kDa 之间，其结构和功能依赖于钙离子。主要参与细胞间的黏附，有E-钙黏素、P-钙黏素和N-钙黏素等。在这些钙黏素家族成员中，E-钙黏素与肿瘤侵袭转移关系最为密切。E-钙黏素基因定位于16q22～23.1。另外，E-钙黏素黏附功能的正常发挥还依赖于一组胞浆内的相关分子——连接素(catenin)，包括α-连接素、β-连接素和γ-连接素三种。E-钙黏素通过α-连接素与β-连接素和γ-连接素结合，并最终与细胞骨架连接。最近发现，可溶性β-连接素可作为LEF/TCF 转录因子的共同激活子，参与wnt 信号通路。β-连接素/LEF 转录复合物在细胞核内的分布可导致c-myc、细胞周期素 D 和纤连蛋白的表达上调。另外，β-连接素的转换可被抑癌基因APC 和Coxin 复合物的形成及糖原合酶 3β 激酶(glycogen synthase 3β kinase, GSK-3β)而激活；而GSK 的抑制、Akt/PKB 激活或整合素相关激酶(integrin-linked kinase，ILK)激活，可抑制β-连接素的转换。

韩安家等[136]检测了乳腺浸润性导管癌和浸润性小叶癌中 E-钙黏附蛋白、α-连接素、β-连接素和γ-连接素的表达，结果发现：除E-钙黏附蛋白外，α-连接素、β-连接素、γ-连接素在乳腺浸润性导管癌和浸润性小叶癌中表达明显缺失和减少；α-连接素和β连接素在乳腺浸润性导管癌中的表达具有明显的正相关性；γ-连接素表达缺失和明显减少，可作为乳腺浸润性癌伴有淋巴结转移的一个预后指标。Smythe 等[137]检测了非小细胞肺癌和正常支气管上皮中E-钙黏附蛋白、P-钙黏附蛋白、α-连接素和γ-连接素表达，发现这几种黏附分子在正常支气管上皮中的表达不一致。基底细胞主要呈P-钙黏附蛋白、α-连接素和γ-连接素高表达，而柱状上皮则为E-钙黏附蛋白、α-连接素和γ-连接素的中度表达。E-钙黏附蛋白在非小细胞肺癌中表达未出现明显的下调，而P-钙黏附蛋白和至少一种连接素在非小细胞肺癌中出现表达下调的分别达68%和82%。此外，低分化肺癌有较高的P-钙黏附蛋白的表达下调率。但未发现E-钙黏附蛋白、α-连接素和γ-连接素的表达与肺癌的临床分期、组织学类型和淋巴结转移之间有显著的关系。Toyoyama 等[138]的结果发现，肺癌中E-钙黏附蛋白的表达下调要早于α-连接素的表达下调，但未发现β-连接素的表达下调。作者还观察到，肺癌中E-钙黏附蛋白和α-连接素的表达下调表现为均一性和不均一性两种形式。均一性即几乎所有的癌细胞都有这两种蛋白的表达，但染色较弱；而不均一性是只有

一部分癌细胞染色较强，而其余癌细胞均为阴性。Sulzer 等的结果发现，E-钙黏附蛋白的表达下调伴随着肺癌较高的N期，且与肺癌的分化程度和患者的预后有密切关系，提示E-钙黏附蛋白可作为判断肺癌预后的指标。Kimura 等[139]用免疫组化法检测非小细胞肺癌中E-钙黏附蛋白、α-连接素和β-连接素的表达情况，三者表达减少率分别为64%(87/135)、50%(43/86)和58%(50/86)。其中α-连接素的表达缺失与肺癌淋巴结转移和患者生存期缩短之间有非常密切的关系。Herbst 等[140]采用原位杂交法检测60例Ⅰ期非小细胞肺癌中MMP2、MMP9和E-钙黏附蛋白 mRNA 的表达，发现高MMP/E-钙黏附蛋白比例与肿瘤复发有关，而低MMP/E-钙黏附蛋白比例伴随着患者较长的生存期和较低的肿瘤复发率，提示二者比例高低可作为肺癌患者预后的指标。Yoshida 等对小细胞肺癌中E-钙黏附蛋白、CEA 和神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule，NCAM)的表达进行了分析，结果发现，E-钙黏附蛋白和CEA 的表达下调与小细胞肺癌的淋巴结转移之间有密切关系。

五、肿瘤耐药基因

人们在对肿瘤如小细胞肺癌的化疗过程中，发现开始时瘤细胞对化疗很敏感，但随后(特别是复发的肿瘤)瘤细胞对这种化疗药物的作用不敏感，这是由于瘤细胞获得了对这种化疗药物的抗药性所致。有些肿瘤细胞一开始对抗肿瘤药物就具有抗药性，称为天然耐药性；有些肿瘤细胞是在受到一种抗肿瘤药物作用后，产生的针对这种药物及相关药物的抗药性，称为获得性耐药。一般来说，对一种抗肿瘤药物产生抗药性后，对非同类型药物仍敏感；然而有一些肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性，同时对其他非同类药物也产生抗药性，即多药耐药性(multiple drug resistance，MDR)。狭义上的多药耐药性，是指由于MDR-1基因表达产物P-糖蛋白及MDR相关蛋白(MDR-related protein，MRP)的表达而产生的抗药性；而广义的多药耐药性，则是指由于MDR、MRP、谷胱甘肽S转移酶(glutathione S-transferase，GST)基因、癌基因(ras，bcl-2和c-erb B2等)、热休克蛋白(heat shock protein，HSP)、细胞因子、药物代谢相关酶类和金属硫蛋白(metallothionein-1，MT-1)及拓扑异构酶(topoisomerase)Ⅰ、Ⅱ等基因的表达，而引起的对抗肿瘤化疗药物的抗性。可见，肿瘤耐药性的产生是由于一系列肿瘤耐药基因的异常表达所致。肿瘤耐药性的机制十分复杂，这与肿瘤本身的特性、处于静止状态的瘤细胞比例、血供的充足程度和细胞对药物反应机制，以及以上提到的多种耐药基因的表达等有关。目前，对于非小细胞肺癌耐药基因的研究，主要集中在以下四种类型：①经典型的多药耐药，如P-糖蛋白；②非P-糖蛋白的MDR，也称MRP；③不典型的MDR，主要通过拓扑异构酶Ⅱ表达变化介导；④肺抗性蛋白(lung resistance protein，LRP)，又称为p110蛋白。其中研究较多的是，MDR-1基因编码的P-糖蛋白、谷胱甘肽S-转移酶和多药抗性相关蛋白。

1. P-糖蛋白

1976年，Juliano 等首先在耐药的中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary，CHO)细胞中发现一种分子量为170kDa的跨膜糖蛋白后称为P-糖蛋白，在药物敏感细胞中却不存在。P-糖蛋白是MDR-1基因的编码产物。P-糖蛋白是一种能量依赖性药物排出泵，它一

且与抗肿瘤药物结合，通过ATP提供能量，将药物从细胞内泵出细胞外，使药物在细胞内的浓度不断下降，并使其细胞毒作用减弱直至消失，从而使瘤细胞出现耐药现象。P-糖蛋白的表达程度与耐药程度成正比。最近有人在体外研究中，发现突变型的p53可上调MDR-1基因的表达。

Takahashi等[141]观察了非小细胞肺癌组织中p53基因突变与MDR 1表达之间的关系，结果发现，MDR-1表达率为95%，且主要出现在腺癌中，但作者未发现p53基因突变与MDR-1表达之间有显著关系。Savaraj等[142]观察了小细胞肺癌耐药性与MDR表达的关系，结果发现，MDR表达阴性的患者平均生存时间为10个月，而MDR表达呈中至强阳性的患者平均生存时间仅两个月，二者比较有显著差异。有MDR表达的肺小细胞癌对化疗明显不敏感。提示MDR的表达可作为判断肺癌对化疗敏感性和患者预后的指标。Abe等的研究发现，MDR-1的过表达与肺癌耐药性之间有密切的关系。Oka等[143]采用Northern blot对未经治疗的84例NSCLC和3例SCLC中MDR-1 mRNA表达的研究，发现15%(13/87)的肺癌有MDR-1基因表达，但主要为低水平表达。MDR-1基因表达与肺癌组织学类型、肿瘤分化程度和肿瘤的体积并无相关性。肿瘤经化疗后，发现3例小细胞肺癌和仅1例MDR-1基因表达阴性的非小细胞肺癌对化疗敏感。此结果提示，非小细胞肺癌对化疗的敏感性与MDR-1的表达之间并无显著的关系，可能还有其他耐药基因起作用。

2. 多药耐药相关蛋白

在人类细胞中，除了MDR-1基因外，还有MDR-2、MDR-3和多药耐药相关蛋白(multiple drug resistance-related protein，MRP)等。MRP蛋白(190kDa)也是一种跨膜糖蛋白，其功能与MDR-1一样，也具有向细胞外运送化疗药物的作用，使细胞产生抗药性。用抗肿瘤药物对人肺癌细胞系H69/AR进行处理和诱导，可以出现针对多种化疗药物的抗药性，对这种出现抗药性的肿瘤细胞MDR-1表达水平进行检测，结果与这种肺癌患者体内的肿瘤细胞一样，MDR-1糖蛋白的表达水平并没有出现显著增高。Cole等用这种抗药性肺癌细胞中mRNA，构建了cDNA文库，从而克隆了MRP的cDNA。进一步实验发现，抗药性肿瘤细胞中这种mRNA的表达水平是药物敏感性肿瘤细胞的200倍。Doyle等对一株小细胞肺癌UMCC-1细胞系用化疗药物进行诱导处理，出现多药抗性，建立了抗药细胞株UMCC 1/VP。用逆转录PCR对该抗药细胞株中MDR-1 mRNA表达水平进行检测，并没有检测到MDR-1的mRNA表达水平有升高，但MRP mRNA的表达水平却明显升高。Zaman等采用RNase保护分析法对非小细胞肺癌和小细胞肺癌两株肿瘤细胞系SW-1573和GLC4进行分析，这两种细胞系中MDR-1基因的表达水平都没有明显升高，但MRP在GLC4抗药性细胞株中的表达水平却升高25倍。Grant等将MRP的重组表达载体导入到He La细胞系中，随着MRP表达的升高，转导的细胞株对多种化疗药物的抗药性也显著升高，而且转导细胞株的抗药性与其膜上MRP跨膜蛋白的表达水平之间呈正相关。

Wright等[144]采用免疫组化检测了未经治疗的肺癌及正常肺组织中MRP的表达，结果：MRP在NSCLC中表达率为87%，其中腺癌为55%，鳞癌为28%，且表达的强度与MRP的来源细胞株H69/AR相似；而在SCLC中为56%，且主要呈局灶性分布。另外，

MRP可出现在反应性增生的Ⅱ型肺泡上皮内,但不出现在正常的Ⅰ型和Ⅱ型肺泡上皮。Narasaki等通过采用RT-PCR和免疫组化方法对6例小细胞肺癌和11例非小细胞肺癌中MRP基因和蛋白表达的分析,发现正常肺组织和小细胞肺癌中存在一致的MRP基因高表达水平,而非小细胞肺癌中MRP基因的表达水平则不一致,可呈现低水平到高水平范围。大多数肺癌同时表达MDR-1和MRP,但多数肺癌中MDR-1的表达水平较低,提示从肺癌耐药性角度,MRP可能比MDR-1起更重要的作用。Ota等[145]对104例非小细胞肺癌中MRP表达分析后,发现MRP在肺鳞癌主要呈高水平表达;MRP高表达比MRP不表达或低表达的肺癌对化疗的敏感性差,且伴随着较差的预后。

3. 谷胱甘肽S-转移酶

谷胱甘肽S-转移酶(GST)是由一系列同工酶组成的一个家族,根据其等电点的不同,可分为酸性、中性和碱性三种。谷胱甘肽S-转移酶是一种分布广泛的二聚酶,它可以单独或与谷胱甘肽一起参与胆红素、胆酸、类固醇激素、致癌物和细胞毒性物质的转化、代谢、解毒和排泄。谷胱甘肽S-转移酶家族有四个成员,分别是α(Alpha)、μ(Mu)、π(Pi)和θ(Theta)。这几种酶的基因特别是GST-μ和GST-θ存在明显的多形性,且这种多形性的存在可能与肺癌等肿瘤的发生和肿瘤的耐药性有关。Sun等[146]研究了国人GST-μ基因多形性与肺癌易感性的关系,结果GST-μ基因缺失率在肺癌患者比正常对照组明显高,且有统计学意义。未发现该基因的缺失在吸烟组与不吸烟组有明显不同,但有GST-μ基因缺失的肺癌患者年龄多小于50岁。组织学上,小细胞肺癌比其他肺癌类型有较高的GST-μ基因缺失率。该结果与To-Figueras等[147]报道的地中海西北部人群中GST-μ基因缺失主要出现于小细胞肺癌的结论一致。但Moreira等[148]对葡萄牙人的检测结果未发现肺癌患者中有明显的GST-μ基因异常,且主要以野生型的形式存在,提示GST-μ基因异常存在着种族或(和)地域差异。胎盘型谷胱甘肽S-转移酶(GST-π或GST-P)是一种主要与肿瘤细胞抗药性有关的同工酶。在人类多种肿瘤组织和一些肿瘤(主要是胃肠道肿瘤)患者血清中,发现GST-P的表达水平有显著增高。Doroshow等将GST-P表达载体导入到NIH 3T3细胞系中,从而提高了NIH 3T3细胞对抗肿瘤药物的抵抗性,为GST-P表达与肿瘤细胞抗药性之间关系提供了有力的直接证据。但Miyara等[149]将GST-π cDNA转染进对化疗和放疗敏感的肺癌细胞株,结果发现该细胞株对化疗药多柔比星(durubixin,阿霉素)和放疗表现出稍高的耐受性,但对很多化疗药,如顺铂(cisplatin,DDP),依托泊苷(etoposide,VP-16),盐酸喜树碱-11(irinotecan hydrochloride,CPT-11)和紫杉醇(taxol,paclitaxel)等,均未出现明显的耐药性,说明GST-π的耐药性有一定的选择性。Nakanishi等[150]用免疫组化方法研究GST-P和p53蛋白表达与非小细胞肺癌耐药性的关系,结果:GST-P和p53蛋白的阳性率分别为69%和63%,对化疗有反应的在GST-P表达阳性组和阴性组分别为16%和47%,在p53蛋白表达阳性组和阴性组分别为15%和45%。提示二者的表达可作为估计肺癌耐药性的两个独立指标。

六、肺癌中其他的基因异常

1. 微卫星不稳定性改变

细胞基因组中有大量的碱基重复序列,一般将6～70bp的串联重复称为小卫星DNA

(minisatellite DNA)，而将1～4bp的串联重复称为微卫星DNA(microsatellite DNA)。综合文献报道，35%(37/106)的小细胞肺癌和22%(160/727)的非小细胞肺癌中存在微卫星不稳定性，且多位于染色体的个别位点，只有1%～10%的微卫星不稳定性可累及多个位点。有研究显示微卫星不稳定性常出现于有特别(如染色体3p)杂合子缺失的肺癌病例中，而且年轻肺癌患者比老年肺癌患者的微卫星不稳定性比例高，微卫星不稳定的出现伴随着患者较差的预后。Zhou 等[151]分析了临床 I 期的NSCLC 组织中3p14、9p21 和10q24 的微卫星标记，结果发现具有10q24 微卫星不稳定性的肺癌患者预后差；结合组织学类型分析，发现具有10q24 微卫星不稳定性的肺腺癌患者比不具有这一微卫星不稳定性的肺腺癌患者预后差。也有研究发现，中晚期肺癌组织中有较高比例的微卫星不稳定性。另外，有作者在正常的支气管黏膜上皮中，也检测到有微卫星不稳定性的存在。

有必要指出的是，微卫星不稳定性的检测结果存在着很大的差异，主要与样品的处理(如石蜡组织或新鲜冰冻组织)、PCR 程序、凝胶电泳的条件和检测不同的位点，以及结果分析等有关。因此，在分析评价微卫星不稳定性的结果时，一定要严格谨慎。目前有待于解决的主要问题有：微卫星不稳定性变化是否在肺癌的癌变机制中起病因学作用；影响DNA 合成或修复过程从而导致微卫星变化的因素有待明确；较为重要的是，检测微卫星变化能否作为早期诊断肺癌有价值的指标。

2. 端粒酶活性变化

染色体端粒(telomere)是位于染色体末端的由2～20kb 串联的六核苷酸重复序列TTAGGG 及一些结合蛋白质组成的特殊结构。正常细胞分裂时，由于"末端复制问题"，端粒重复序列的丢失而出现端粒长度的缩短，端粒的缩短限制了细胞的增殖能力；随着细胞的不断分裂，通过进行性的端粒缩短导致细胞的老化并进而控制正常细胞的衰老、死亡，这一过程被称做细胞内在的"生物钟"。端粒的复制依赖于特殊的DNA 聚合酶，即端粒酶(telomerase)的作用。端粒酶由RNA 和蛋白质组成的一种核糖核蛋白复合物，含有端粒重复序列的模板，即以自身RNA 为模板，复制合成端粒序列。生殖细胞和一些干细胞由于存在端粒酶的活性，通过合成端粒，弥补细胞在分裂中端粒的缩短，从而维持细胞的增殖能力。永生化的细胞(如肿瘤细胞)由于端粒酶活性的存在能够无限增殖，而大多数正常体细胞不具有端粒酶的活性。研究显示，端粒在染色体定位、复制、保护和控制细胞寿命等方面具有重要作用，并与细胞衰老、凋亡、细胞转化和永生化有密切关系。

Couner 等在1994 年首先发现人卵巢癌细胞中有端粒酶表达。近年来，有关端粒、端粒酶与肿瘤关系的研究迅速发展，这方面研究已覆盖了人类大部分实体瘤。结果显示85%的人类肿瘤细胞中存在端粒酶活性的表达。且端粒酶的表达水平可能成为肿瘤发生发展、肿瘤诊断、肿瘤预后的重要指标，通过抑制端粒酶活性表达有可能成为肿瘤治疗的新途径。关于端粒、端粒酶在肺癌的研究，有作者检测了60 例原发性肺癌组织中端粒的长度，结果14 例出现端粒长度的缩短，只有2 例出现端粒的延长[152]。运用高敏感的端粒重复序列扩增法(telomere repeat amplification protocol，TRAP)法检测端粒酶的活性，结果几乎100%的小细胞肺癌和80%～85%的非小细胞肺癌可检测到端粒酶活性的高水平表达。高水平的端粒酶活性与非小细胞肺癌的癌细胞高增殖率和高恶性程度分级有关[153]。此外，有作者在肺原位癌病灶中也检测到端粒酶的活性和(或)端粒RNA 成分的表达异常，

提示端粒和端粒酶可能在肺癌癌变的早期起一定的作用。关于端粒酶活性与肺癌预后的关系，Taga 等[154]分析了103例NSCLC病例，结果85(82.5%，85/103)例可检测到端粒酶的活性，且主要出现在较高临床分期和低分化的肿瘤；而正常配对肺组织均未检测到端粒酶活性的存在。端粒酶的活性与患者的年龄、性别、吸烟史、组织学类型和瘤体大小均无相关性，但有端粒酶活性的肺癌患者明显比无端粒酶活性的患者预后差。Hirashima 和 Komiya 等[155,156]的结果也发现有端粒的延长和有hTERT活性表达的非小细胞肺癌患者预后差。人类端粒酶有三种主要成分，分别是RNA成分(hTERC)、端粒酶相关蛋白-1(TEP 1)和催化亚单位 端粒逆转录酶(hTERT)。Arinaga 等[157]对肺癌及癌周正常肺组织中端粒酶这三种成分表达的研究，显示hTERT的表达与端粒酶的活性明显相关。92例肺癌组织中hTERC，TEP-1和hTERT的表达率分别是100%、93%和89%。94%和100%的周围正常肺组织有hTERC和TEP1表达，而hTERT仅在1例正常肺组织中检测到，说明检测hTERT的表达对于肺癌的诊断具有较高的特异性和敏感性。但作者未发现hTERT的表达与肺癌患者预后有显著关系。

3. 染色体异常

随着人类对恶性肿瘤研究手段和认识的不断提高，肺癌的分子病理学研究得到迅猛发展。近年来，发现人类多个染色体位点，如1p、1q、2q、3p、5q、6p、6q、8p、8q、9p、11p、11q、14q、17q、18q和22q等，存在着新的候选抑癌基因。3p染色体异常至少有三个位点(包括3p25、3p21.3和3p14)易出现等位基因缺失。位于3p染色体上三个候选抑癌基因的缺失，可出现于90%的SCLC和50%的NSCLC。Wistuba 等[158]报道96%的肺癌和78%的肺癌前病变中存在3p基因的缺失。91%的SCLC和95%的鳞癌表现为较大片段的3p等位基因缺失；而71%的腺癌和癌前病变表现为较小片段的3p等位基因缺失。更值得关注的是，随着癌前病变程度的加重，3p等位基因缺失出现的频率和缺失片段的长度也呈现增大趋势。最近，发现新的抑癌基因脆性组氨酸三联体(fragile histidine triad，FHIT)定位于染色体3p14.2。FHIT基因cDNA全长约1.1kb，含10个外显子，编码含147个氨基酸的16.8kDa的蛋白质。FHIT的基因异常主要表现为外显子的缺失。包括：以缺失第5外显子为特征而出现开放阅读框的完整性丢失；以缺失第8外显子为特征，该外显子编码三价组氨酸的结构域。这两种类型的异常都无法编码完整功能的蛋白质。Sozzi 等[159]报道大约80%的SCLC和40%的NSCLC有异常的FHIT转录，76%肺癌存在该基因的等位基因缺失。FHIT基因编码的蛋白质主要参与四磷酸二腺苷的代谢，并参与水解为三磷酸腺苷(ATP)和单磷酸腺苷(AMP)的过程。FHIT基因的缺失可导致四磷酸二腺苷的聚集，并刺激DNA合成和细胞增殖。8p(21.3～33)等位基因的缺失可出现于50%的NSCLC。另外，肺癌中也存在一些基因(如p16)甲基化异常等分子事件。所有这些基因的变化都在肺癌发生发展过程中起一定的作用。

目前，人们对肺癌的癌前病变和肺癌进展过程中基因变化的顺序及规律的了解，远不如对结肠癌的了解。主要障碍来自临床难以取得恰当的病变组织；其次，肺癌组织学类型较多，即使是单一组织类型的肺癌中也往往出现形态和生物学行为的不一致(肿瘤异质性)。另外，肺癌细胞经常呈现复杂的染色体和基因的变异，尤其是非小细胞肺癌，在一个肿瘤内可能出现多达数十个克隆性染色体的改变。令人高兴的是，一些新技术的出现，如

激光显微切割技术和基因芯片等技术的应用，将会大大推动肺癌分子病理学的发展。肺癌分子病理学的发展有其广阔的应用前景。一方面，它可以使人们逐渐弄清肺癌癌变的分子机制；另一方面，对肺癌的早期诊断、早期治疗以及早期预防等，将发挥越来越重要的作用。

（韩安家）

第6节 肺癌的组织发生

肺组织的实质包括支气管上皮（被覆上皮和腺上皮）和肺泡上皮。正常支气管上皮主要有六种细胞，分别是基底细胞（basal cells）、内分泌细胞（endocrine cells）、黏液细胞（mucous cells，包括小黏液颗粒细胞和黏液杯状细胞）、静止细胞（indifferent cells）、纤毛黏液细胞（ciliated-mucous cells）和纤毛柱状上皮细胞（ciliated columnar epithelial cells）。肺泡上皮主要有Ⅰ型肺泡上皮和Ⅱ型肺泡上皮两种。研究肺癌的组织发生，首先必须明确正常支气管上皮、细支气管上皮和肺泡上皮中哪些细胞具有不断分裂或（和）分化潜能，继而出现单纯增生、化生、非典型增生甚至癌变。通过动物实验已证实，基底细胞、黏液细胞、内分泌细胞、Clara 细胞及Ⅱ型肺泡上皮具有不断分裂的能力，因此这几种细胞被认为是肺癌的组织起源细胞。肺癌起源于支气管上皮和肺泡上皮，但各种组织学类型不同的肺癌究竟是起源于支气管上皮或肺泡上皮的哪种细胞，目前尚未完全定论。以往的观点认为：鳞癌起源于基底细胞，继而发生恶性转化；腺癌起源于黏液细胞；神经内分泌肿瘤（典型类癌、不典型类癌、大细胞神经内分泌癌和小细胞癌）起源于内分泌细胞。这种观点可解释大多数肺癌的发生，这是因为有学者通过动物实验观察到：仓鼠的支气管上皮受机械损伤后48 小时，出现基底细胞和黏液细胞的增生，并逐渐出现鳞状上皮化生，继而在致癌剂如苯并芘的持续作用下，基底细胞发生恶性转化并最终形成原位癌。大多数腺癌具有分泌黏液的特征，在超微结构上与支气管上皮的黏液细胞很相似；另外，腺癌旁的正常支气管上皮中常有分泌黏液的杯状细胞增生。神经内分泌肿瘤的癌细胞胞浆内可见致密核心的内分泌颗粒，如同正常支气管上皮中的内分泌细胞；另外，类癌的癌旁常伴随灶性的神经内分泌细胞增生。

有学者通过对大量肺癌病例的超微结构观察，发现仍有部分肺癌难以用上述观点进行合理的解释。例如，肺癌存在广泛的肿瘤异质性，据统计大约50%的肺癌具有向鳞状上皮和腺上皮双相分化成分。部分肺腺鳞癌中的单个癌细胞也呈现向鳞状上皮和腺上皮分化的双相结构特征；部分小细胞癌细胞具有神经分泌颗粒和张力纤维束（鳞状上皮分化），甚至出现黏液颗粒的多相特征。

近年来，随着人们对肿瘤发病机制研究的不断深入，又提出了另外一种观点，即所有肺癌均起源于具有多向分化潜能的干细胞（stem cell），即基底细胞。至于组织学类型不同的肺癌，是由于干细胞在不同的致癌剂、不同的环境因素刺激下，向不同方向分化的结果。例如：体内外实验证实，维生素A 缺乏易导致呼吸道上皮的鳞化；相反，体外实验研究发现，过量的维生素A 可出现呼吸道上皮非黏液细胞的黏液化。结果表明，细胞的分化方向与所处的微环境有密切关系。即使是肿瘤起源于同一种细胞，也可能在不同的内外环境因

素作用下，瘤细胞向不同的方向分化，从而使瘤细胞呈现不同的表型，即肿瘤异质性。

一、肺鳞癌的组织发生

支气管表面上皮、支气管腺上皮、细支气管上皮和肺泡上皮均不是鳞状上皮，因而，肺鳞癌主要是从以上这些上皮内的某种细胞经过鳞状上皮化生继而发生恶性转化而形成。目前，究竟是哪种上皮细胞发生鳞状上皮化生，尚无定论。但有证据显示，储备细胞(reserve cell)或基底细胞(basal cell)、静止细胞(indifferent cell)和黏液细胞(mucous cell)均可发生鳞状上皮化生。因而，肺鳞癌可能起源于这几种细胞。

大约75%～95%的肺鳞癌为中央型，因此，肺鳞癌主要起源于叶支气管或段支气管上皮，少数起源于外周的小支气管上皮。通过动物实验，研究支气管上皮癌变过程中组织学和细胞学的变化，发现鳞状上皮化生与非典型增生之间有移行，而后者可进一步发展为原位癌。在男性，出现支气管上皮鳞化的，多见于铀矿工人和吸烟者。微小浸润癌的癌旁和远处常见原位癌灶，这为浸润癌来自于原位癌提供了直接的证据。然而，部分来自于段支气管或亚段支气管上皮的原位癌灶的边界较清楚，且通常与正常支气管上皮相接。如果有鳞状上皮化生，多出现在原位癌灶的近端缘对于晚期浸润癌，癌组织常侵犯主支气管，因此癌组织边缘常见鳞状上皮化生。以上结果说明：部分支气管上皮的恶性转化，并不依赖于鳞状上皮化生和基底细胞增生，即部分肺癌的发生可能直接来自支气管上皮细胞的恶性转化，而非必经基底细胞增生、鳞状上皮化生、非典型增生(轻、中、重)和原位癌这几个发展阶段。

二、肺腺癌的组织发生

绝大多数肺腺癌属周围型，只有极少数属于中央型，故肺腺癌主要起源于段以下支气管及肺泡上皮细胞。根据超微结构，肺腺癌主要起源于以下五种细胞类型[60]：①不伴或伴有少量黏液的支气管表面上皮细胞型(bronchial surface epithelial cell type with no or scanty mucus)或称非杯状细胞型(non-goblet cell type)。②伴有黏液的支气管表面上皮细胞型(bronchial surface epithelial cell type with mucus)或称杯状细胞型(goblet cell type)。③支气管腺上皮细胞型(bronchial gland cell type)。④非纤毛的细支气管上皮细胞型(non-ciliated bronchiolar cell type)或Clara 细胞型。⑤Ⅱ型肺泡上皮细胞型(type Ⅱ alveolar epithelial cell type)。

虽然组织学上肺腺癌可分为四种基本类型，分别是腺泡状腺癌、乳头状腺癌、细支气管肺泡癌和实性癌伴黏液形成，但对于某一组织学类型的腺癌，往往包含着不同的细胞类型。如乳头状腺癌，可由不伴或伴有少量黏液的支气管表面上皮细胞型、杯状细胞型、非纤毛的细支气管上皮细胞型和Ⅱ型肺泡上皮细胞型四种细胞类型中的一种或两种或两种以上细胞类型混合组成。绝大多数腺癌来自非纤毛的细支气管上皮细胞型或Clara 细胞型；其次为不伴或伴有少量黏液的支气管表面上皮细胞型；起源于Ⅱ型肺泡上皮细胞型的最少。大约16%的腺癌电镜下可见上述五种细胞类型的混合存在。结合肺腺癌发生的位置，绝大多数乳头状腺癌为周围型，可能主要起源于细支气管，仅少数来自具有软骨的支气管

上皮细胞,而腺泡状腺癌多位于有软骨的支气管,主要起源于支气管腺上皮细胞型或表面上皮细胞型。对于细支气管肺泡癌这一亚型,一般认为是从细支气管及肺泡上皮发生的,但究竟来源于何种细胞,尚未定论。近年来,国内外许多学者通过电镜及免疫组化研究,普遍认为细支气管肺泡癌是一种由不同类型细胞构成的异源性肿瘤。并认为至少起源于三种不同的细胞,包括细支气管无纤毛的Clara细胞、细支气管黏液分泌细胞和Ⅱ型肺泡上皮细胞。不同亚型的细支气管肺泡癌可能起源于不同的细胞类型,如分泌黏液的细支气管肺泡癌主要起源于细支气管黏液分泌细胞,而非黏液的细支气管肺泡癌可能起源于Clara细胞或(和)Ⅱ型肺泡上皮细胞。

肺癌大体类型中有一种少见类型称为瘢痕癌。瘢痕的形成与肺癌的发生之间有何关系?由于瘢痕多是在炎症(如肺结核病和肺脓肿等)、肺梗死和尘肺(如石棉肺)等基础上形成的,在这个过程中常出现支气管上皮或肺泡上皮的增生及化生,如果病变持续存在,部分支气管上皮或肺泡上皮发生恶性转化,继而形成肿瘤。肺癌组织中常伴有大小不一的瘢痕灶,特别是腺癌组织。近几年,不少学者通过对瘢痕组织的仔细观察,认为瘢痕的形成可出现于肺癌之后。Kung等认为瘢痕是由于肿瘤的压迫使气道阻塞,继而出现肺萎陷后形成的。Barsky等认为肿瘤引起的结缔组织增生可能是瘢痕形成的主要机制。Kolin等认为主要呈肺泡内生长的肺腺癌侵犯肺小动脉,血管内的癌栓形成出现肿瘤坏死,坏死物质被吸收后,残留的肺实质出现萎陷,从而出现富于弹力纤维的瘢痕。实质上,不只是腺癌,其他类型的肺癌,如鳞癌、大细胞癌和部分小细胞癌的中央,也可有瘢痕形成。

近几年,有不少学者通过观察肺腺癌手术切除标本癌旁周围肺组织的组织学变化,发现周围的肺组织存在非典型的细支气管-肺泡上皮细胞增生(atypical bronchiolo-alveolar cell hyperplasia, ABH)。根据病变轻重程度的不同,分为Ⅰ级和Ⅱ级,并认为该病变可能是肺腺癌的癌前病变[160]。与典型的肺泡上皮增生不同,非典型肺泡上皮增生表现为沿肺泡壁排列的肺泡上皮细胞分布不规则,细胞核大小不一,而且构成病变主要成分的Clara细胞或Ⅱ型肺泡上皮细胞与腺癌一样缺乏A、B、H血型抗原;而典型的肺泡上皮增生仍保留这三种抗原。提示非典型的肺泡上皮增生与肺腺癌之间有一定关系。

三、肺腺鳞癌的组织发生

癌组织中既有腺癌成分又有鳞癌成分的,称为腺鳞癌。约占肺癌的0.6%～4%。根据主要成分的不同,可分为:腺癌为主型、鳞癌为主型和腺癌-鳞癌混合型[161]。前两种往往分化程度较好,而第三种多数分化较低。不同的亚型可能具有不同的组织起源机制。如腺癌为主型,与腺癌的细胞起源类似,大多数上皮细胞恶性转化成为腺癌,仅部分细胞发生鳞化,进而恶性转化成为鳞癌。另外,也有作者认为是在腺癌的基础上,部分瘤细胞呈现向鳞状上皮分化的结果。鳞癌为主型,则主要是在鳞癌的基础上,部分细胞呈现黏液分泌,继而形成含黏液的腺腔或细胞。Linnoila等观察到主支气管部位发生的典型鳞癌组织中常含有散在分布的黏液细胞甚至黏液池的形成,因此,只有鳞癌中出现较广泛的黏液细胞或黏液池形成时,才能诊断为腺鳞癌(鳞癌为主型)。而腺癌-鳞癌混合型,多认为起源于具有多向分化潜能的干细胞,即基底细胞。

四、肺神经内分泌肿瘤的组织发生

1938年，Feyrter等注意到胃肠道黏膜的透明细胞(clear cells)，并认为这些细胞可能是"弥散的上皮性内分泌器官"(diffuse epithelial endocrine organ)的灶性成分，并提出这些细胞能够通过"旁分泌"(paracrine)的方式影响其邻近的细胞。后来相继在肺和其他器官也发现存在与胃肠道类似的细胞。1966年，Pearse等因为这些细胞具有分泌胺或(和)多肽的特性，从而提出"胺前体摄入和脱羧"细胞(amine precursor uptake and decarboxylation cell，APUD cell)这一概念来描述这类细胞，且这些细胞最终起源于神经嵴。但这一概念受到众多学者的质疑，有研究者通过实验发现，即使在胚胎形成过程中去除了神经嵴成分，但在内胚层仍存在具有与APUD功能相似的Kulchitsky细胞。Pictet等通过实验证实位于胃肠道和胰岛的内分泌细胞并非神经嵴起源，而是来自于内胚层。1979年，Pears等提出采用"弥散的神经内分泌系统"(diffuse neuroendocrine system)这一概念来描述这些具有共同的生物学特性、不同胚层来源的约40余种类型细胞。

1949年，Froelich等首次描述肺组织中的Kulchitsky细胞，并推测这些细胞可能是支气管类癌的起源细胞。1965年，Bensch等在电镜下发现，支气管黏膜的透明细胞(即Kulchitsky细胞)胞浆内存在神经分泌颗粒，且该细胞具有胺前体摄入和脱羧功能。目前多数证据，包括免疫组化、电镜和分子生物学研究结果，提示肺的神经内分泌癌，包括典型类癌、不典型类癌、大细胞神经内分泌癌和小细胞癌，均起源于同一种细胞，即肺的Kulchitsky细胞。组织学上，部分肺神经内分泌癌病例(如类癌)，可见神经内分泌癌与Kulchitsky细胞增生并存，甚至两者有过渡现象。也有作者发现，支气管上皮非典型增生病灶中的Kulchitsky细胞存在超微结构上的异常，主要表现在细胞浆内的多肽或其他激素的分泌发生改变，这种改变甚至出现在癌前病变中。

除了以上主要观点外，也有认为肺神经内分泌癌来源于具有多向分化潜能的干细胞。因为除了肺的神经内分泌肿瘤，其他类型的肺癌，如鳞癌、腺癌、腺鳞癌和大细胞癌(不包括大细胞神经内分泌癌)，在电镜下少数癌细胞胞浆内也可见到神经内分泌颗粒的存在。用免疫组化检测，也有不同程度的神经内分泌抗体的表达[12,13]。此外，部分神经内分泌癌的癌细胞同时具有神经内分泌颗粒和向鳞状上皮或(和)腺上皮分化的特征。况且部分组织学典型的神经内分泌癌，如小细胞癌，在电镜下也并非均有神经内分泌颗粒的存在[162]。

Anbazhagan等[163]用微阵列技术分析了小细胞肺癌和肺类癌的近两万个基因表达情况，结果发现：尽管小细胞肺癌与肺类癌在几种神经内分泌基因表达上是一致的(这与传统方法得到的结论即二者均属神经内分泌性肿瘤一致)，但总的来说，小细胞肺癌与肺类癌的基因表达差别较大，前者与正常支气管上皮的基因表达接近，而后者与神经嵴起源的脑胶质细胞瘤接近。作者认为，二者的细胞起源可能不同，即小细胞癌可能来自支气管上皮，肺类癌可能来自Kulchitsky细胞(嗜银细胞)，并最终起源于神经嵴。

目前，对于神经内分泌癌的癌变过程了解得远不如鳞癌和腺癌清楚，这主要与神经内分泌癌的癌前病变难以确认有关。有学者观察到，部分神经内分泌肿瘤，如类癌的癌旁，常有弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增生(diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia，DIPNECH)，并认为这一病变即类癌的癌前病变。而小细胞肺癌很少观

察到这一病变，因此肺小细胞癌和大细胞神经内分泌癌的癌前病变有待进一步确认。

五、肺大细胞癌的组织发生

肺大细胞癌在光镜下不具有典型的向鳞状上皮、腺上皮和小细胞癌分化的特征，是一种未分化的肿瘤。电镜下，多数大细胞癌可见向鳞状上皮或(和)腺上皮分化的特征，只有极少数属于真正意义上的未分化癌。因而，大细胞癌的细胞来源可能与鳞癌或(和)腺癌一致。大多数肺大细胞癌的超微结构特征与肺腺癌类似，如出现细胞间腺腔或细胞内微腔，少数出现向鳞状上皮分化的特征。另外，有学者发现部分肺大细胞癌的癌旁肺组织也出现非典型的细支气管-肺泡上皮增生这一病理改变，说明肺大细胞癌与腺癌一样，存在同一种癌前病变，提示二者的组织发生可能一致，只是肺大细胞癌的分化程度更低，如不见明显的黏液分泌、不见明显的腺腔形成。事实上，如大细胞癌多取材、多切片，可能有不少实为低分化腺癌。由于部分大细胞癌超微结构的复杂性，如同时出现向鳞状上皮、腺上皮及神经内分泌分化的结构特征，故有学者提出肺大细胞癌可能来源于具有多向分化潜能的干细胞。

对于大细胞神经内分泌癌这一特殊类型的肿瘤，根据其组织学、超微结构和免疫组化等特征，多数学者倾向于与肺其他神经内分泌肿瘤(如典型类癌、不典型类癌和小细胞癌)一样，其组织发生为肺Kulchitsky细胞来源。

（韩安家）

参　考　文　献

[1] 熊敏，吉重敏，陶瑜. 267例纤支镜活检诊断肺癌的病理研究. 临床与实验病理学杂志，1988，4:140～143
[2] 薛明昌，董郁. 肺癌病理学. 北京：人民出版社，1996. 420
[3] 吉重敏，熊敏，陶瑜. 38例原发性肺癌的超微结构观察　中华结核和呼吸系统疾病杂志，1986，9：344～347
[4] WHO Histological Typing of Lung Tumors. 2nd ed. Heidelberg：Springer-Verlag，1981
[5] Travis WD，Colby TV，Corrin B，et al. WHO Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. 3rd ed. Berlin：Springer-Verlag，1999
[6] Davies-Payne HF，Irvine GH，Parson PA. Primary squamous cell carcinoma of the bronchus presenting as a lingual metastasis. Br Dent J，1986，161:213～214
[7] Schweisinger G，Braune T. Penis metastases of a bronchial cancer. Z Urol Nephrol，1986，79:499～502
[8] 方僧康，任良峻，张大为，等. 1471例肺癌切除术的治疗结果分析. 癌症，1999，18:435～436
[9] 吴一龙，黄植蕃，戎铁华，等. 基于97分期的非小细胞肺癌术后分期和生存研究. 中华肿瘤杂志，1999，21:363～365
[10] Gerasds A，Bonnamour C. Spontaneous regression of bronchial epidermoid cancer. Rev Pneumol Clin，1986，42:47
[11] 任超龄，吉重敏，熊敏，等. 肺癌的免疫组织化学研究. 中华结核和呼吸杂志，1988，11:79～81
[12] 熊敏，ST Chou. 非小细胞肺癌伴神经内分泌分化的研究. 临床与实验病理学杂志，1997，13:95～97
[13] 云经平，韩安家，熊敏，等. 非小细胞肺癌生物学特性与神经内分泌分化的关系. 临床与实验病理学杂志，2000，16:474～477
[14] Chung A，Johnston WH，Stalbarg M. Small cell squamous and mixed small cell squamous-small cell anaplastic carcinoma of the lung. Am J Surg Pathol，1980，4:255

[15] Brambilla E, Moro D, Veale D, et al. Basal cell(basaloid) carcinoma of the lung. Hum Pathol, 1992, 23:993～1003

[16] Joseph F, Tomashefski Jr, Alfred F, et al. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. Arch Pathol Lab Med, 1990, 114:468～474

[17] Lyda MH, Weiss LM. Immunoreactivity for epithelial and neuroendocrine antibodies are useful in the differential diagnosis of lung carcinomas. Hum Pathol, 2000, 31:980～987

[18] Travis WD, Gal AA, Colby TV, et al Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. Hum Pathol, 1998, 29:272～279

[19] 丁嘉安,周伯年,徐志龙,等 540例原发性肺癌的外科疗效. 肿瘤,1984, 4:163～165

[20] 廖美琳,徐昌文,曹敏秀,等. 2636例原发性支气管肺癌手术后生存率分析. 中华肿瘤杂志,1988,10:34～37

[21] 韩安家,熊敏,王连唐. 高分化胎儿性肺腺癌一例. 中华病理学杂志,2000,29:471

[22] Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. Cancer, 1991, 67:2368～2381

[23] 韩安家,何桥,熊敏,等. 肺交界性黏液性囊腺瘤一例. 中华病理学杂志,2000,29:77

[24] Graeme CF, Mark EJ. Pulmonary mucinous cystic tumor of borderline malignancy. Human Pathol, 1991, 22:185～190

[25] Roux FJ, Lantuejoul S, Brambila E, et al. Mucinous cystadenoma of the lung. Cancer, 1995, 76:1540～1544

[26] 王春立,李宝珠. 先天性肺囊性腺瘤样畸形四例病理观察. 中华病理学杂志,2000,29:124

[27] Jiang SX, Kameya T, Shoji M , et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. Am J Surg Pathol, 1998, 22(5): 526～537

[28] Dresler CM, Ritter JH, Patterson GA, et al. Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg, 1997, 63(1): 180～185

[29] Walch AK, Zitzelsberger HF, Aubele MM, et al. Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization. Am J Pathol, 1998, 153(4): 1089～1098

[30] Przygodzki RM, Finkelstein SD, Langer JC, et al. Analysis of p53, K-ras-2, and C-raf-1 in pulmonary neuroendocrine tumors: correlation with histological subtype and clinical outcome. Am J Pathol, 1996, 148(5): 1531～1541

[31] Onuki N, Wistuba Ⅱ, Travis WD, et al. Genetic changes in the spectrum of neuroendocrine lung tumors. Cancer, 1999, 85(3): 600～607

[32] Haruki N, Yatabe Y, Travis WD, et al. Characterization of high-grade neuroendocrine tumors of the lung in relation to menin mutations. Jpn J Cancer Res, 2000, 91(3): 317～323

[33] Brambilla E, Moro D, Veale D, et al. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. Hum Pathol, 1992, 23(9), 993～1003

[34] Begin LR, Eskandari J, Joncas J, et al. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung. J Surg Oncol, 1987, 36: 280～283

[35] 韩安家,熊敏,宗永生. 肺淋巴上皮瘤样癌与EB病毒的相关性 中华病理学杂志, 1997,26(4):222～224

[36] Han AJ, Xiong M, Zong YS. Association of Epstein-Barr virus with lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung in Southern China. Am J Clin Pathol, 2000, 114: 220～226

[37] Curcio LD, Cohen JS, Grannis FW, et al. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung in a child: report of an Epstein-Barr virus-related neoplasm. Chest, 1997, 111: 250～251

[38] Chen FF, Yan JJ, Lai WW, et al. Epstein-Barr virus-associated non-small cell lung carcinoma: undifferentiated "lymphoepithelioma-like" carcinoma as a distinct entity with better prognosis. Cancer, 1998, 82: 2334～2342

[39] Chan ATC, Teo PML, Lam KC, et al. Multimodality treatment of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. Cancer, 1998, 83: 925～929

[40] Kasai K, Kon S, Sato N, et al. Case report of lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: lymphoid population consisting of cytotoxic T cells in resting state. Pathol Res Pract, 1999, 195: 773～779

[41] 韩安家,熊敏,顾莹莹,等. 肺淋巴上皮瘤样癌的病理特点和预后. 中华病理学杂志, 2001,30(5):328~331

[42] Han AJ, Xiong M, Gu YY, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis: a clinicopathologic study of 32 cases. Am J Clin Pathol, 2001, 115(6): 841~850

[43] Gaffey MJ, Mills SE, Askin FB, et al. Clear cell tumor of the lung: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of eight cases. Am J Surg Pathol, 1990, 14: 248

[44] Cavazza A, Colby TV, Tsokos M, et al. Lung tumors with a rhabdoid phenotype. Am J Clin Pathol, 1996, 105 (2): 182~188

[45] Chetty R, Bhana B, Batitang S, Govender D. Lung carcinomas composed of rhabdoid cells. Eur J Surg Oncol, 1997, 23(5): 432~434

[46] Mukaida T, Aoe M, Yamashita M, et al. A clinicopathological study of adenosquamous carcinoma of the lung. Kyobu Geka, 1996, 42:975~981

[47] Hammond WG, Tesluk H, Benfield JR. Histogenesis of adenosquamous bronchogenic carcinoma. Cancer Lett, 1995,96:163~168

[48] Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation of 78 cases. Cancer, 1994,73:2936~2945

[49] 徐新宇,邱洪林,孟奎,等. 肺多形性癌的病理学观察. 中华病理学杂志,2000, 29:424~427

[50] 徐志龙,丁嘉安,石美鑫,等. 肺部罕见恶性肿瘤——癌肉瘤,附15例临床分析. 中华肿瘤杂志,1996,18:119~122

[51] Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. Cancer, 1999, 86:608~616

[52] Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. Am J Surg Pathol, 1999,23:1514~1526

[53] Matsui K, Kitagawa M, Mina A. *Lung carcinoma with spindle cell components: sixteen cases examined by immunohistochemistry.* Hum Pathol, 1992, 23:1289~1297

[54] Gordon LL, Philip J, Deroca JR. Bronchogenic sarcomatoid squamous cell carcinoma with osteoclast-like giant cells. Hum Pathol, 1983, 14:1004~1006

[55] Ishida T, Tateishi M, Kaneko s, et al. Carcinosarcoma and spindle cell carcinoma of the lung: clinicopathologic and immunohistochemical study. J Thorac Cardiovasc Surg, 1990, 100:844~848

[56] Davis MP, Eagan RT, Weiland LH, et al. *Carcinosarcoma of the lung:* mayo clinic experience and response to chemotherapy. Mayo Clin Proc, 1984, 59:598

[57] 孙丽峰. 肺母细胞瘤. 诊断病理学杂志,1999,6:229

[58] Addis. Pulmonary blastoma, carcinosarcoma and spindle cell carcinoma, immunohistochemical study of keratin intermediate filaments. J Pathol, 1985, 147:291~295

[59] Oliaro A, Donati G, Filosso PL, et al. Neuroendocrine tumors of the lung. Minerva Chir, 2000, 55:7~16

[60] Shimosato Y, Melamed MR, Nettesheim P. Morphogenesis of Lung Cancer. Florida: CRC Press, 1982

[61] Straus MJ. Lung cancer: Clinical Diagnosis and Treatment. Second edition. New York: Grune & Stratton, Inc. 1983

[62] 黄文清. 肿瘤电子显微镜诊断学. 上海:上海科学技术出版社,1993

[63] Albain KS, Ture LD, Golomb HM, et al. Large cell carcinoma of the lung: ultrastructural differentiation and clinicopathologic correlations. Cancer, 1985, 56: 1618~1623

[64] 黄受方,白逸秋,付治修,等. 未分化型肺癌超微结构的研究. 中华病理学杂志,1986, 15: 98~100

[65] Saldana MJ. Pathology of Pulmonary Disease. Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1994

[66] 李维华. 10例肺不典型类癌的光镜、电镜及免疫组织化学观察. 中华病理学杂志,1990,19:182~183

[67] Copple B, Wright SE, Mostamed F. Electron microscopy in small cell lung carcinomas: clinical correlation. J Clin Pathol, 1984, 2: 910~916

[68] 刘鸿瑞,刘彤华,张淑英,等. 肺原发性小细胞癌超微结构及免疫细胞化学的研究. 中华结核和呼吸杂志,1988,

11;285～288

[69] Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol, 1991, 15: 529

[70] Hattori S, Matsuda M, Idegami H, et al. Small cell carcinoma of the lung: clinical and cytomorphological studies in relation to its response to chemotherapy. GANN, 1977, 68: 321～331

[71] 李维华. 肺癌超微结构分类的研究. 中华病理学杂志,1992, 21: 262～265

[72] Auerbach O, Frasca JM, Parks VR, et al. A comparison of World Health Organization (WHO) classification of lung tumors by light and electron microscopy. Cancer, 1982, 50: 2079～2088

[73] Ignehart JD, et al. Electron microscopy in selection of patients with small cell carcinoma of the lung for medical versus surgical therapy. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985, 90: 351

[74] 马正中. 脱落细胞病理学. 郑州:河南出版社,2000. 142～167

[75] 万德森. 临床肿瘤学. 北京:科学出版社,1999. 156～165

[76] Melamed MR, Koss LG, Cliffton EE. Roentgenologically occult lung cancer, diagnosed by cytology: report of 12 cases. Cancer, 1963,12:1537

[77] Pilotti S, et al. Cytologic diagnosis of pulmonary carcinoma on bronchoscopic brushing material. Acta Cytol, 1982, 26:655

[78] Pilottis S, et al. Sputum Cytology for diagnosis of carcinoma of the lung. Acta Cytol, 1982,26:649

[79] Nasiell M. Metaplasia and atypical metaplasia in bronchial epithelium: a histopathologic and cytologic study. Acta Cytol, 1966,10:421

[80] Saccomanno G, et al. Relationship of radioactive radon daughters and cigarette smoking in the genesis of lung cancer in uranium miners. Cancer, 1988,62:1402

[81] Johnston W W. Cytologic diagnosis of lung cancer: principles and problems. Path Res React, 1981,181:1

[82] Walker KR, et al. Progress report on study of respiratory spirals. Acta Cytol, 1970, 14:396

[83] Naylor B, et al. A pitfall in the cytodiagnosis of sputum of asthmatics. J Clin Path, 1964, 17:84

[84] Nasiell M, et al. Clinically occult lung cancer with positive sputum cytology and negative radiological findings. Scand J Respir Dis, 1977,58:1

[85] Tao LC, et al. Cytologic diagnosis of radiographically occult squamous cell carcinoma of the lung. Cancer, 1982,50:1580

[86] Johnston WW. Ten years of respiratory cytopathology. At Duke university medical center Ⅱ. The significance of inconclusive cytopathologic diagnosis during the years 1970～1974. Acat Cytol, 1982,26:759

[87] Gupta RK. Value of sputum cytology in the differential diagnosis of alveolar cell carcinoma from bronchogenic adenocarcinoma. Acta Cytol, 1981,25:255

[88] Sudha R. Kini (美) 编著(张鑫英主译). 细胞病理学鉴别诊断彩色图谱——脱落和穿刺细胞病理学. 天津:天津科技翻译出版公司出版,2000,74:87

[89] Richardson GE, Johnson BE. The biology of lung cancer. Semin Oncol, 1993, 20: 105～127

[90] Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, et al. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. J Natl Cancer Inst, 1991, 83: 1024～1027

[91] Harada M, Dosaka-Akita H, Miyamoto H, et al. Prognostic significance of the expression of ras oncogene product in non-small cell lung cancer. Cancer, 1992, 69: 72～77

[92] Rodenhuis S, Boerrigter L, Top B, et al. Mutation activation of the K-ras oncogene and the effect of chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the lung: a prospective study. J Clin Oncol, 1997, 15: 285～291

[93] Lemaitre JM, Buckle R, Mechali M. c-myc in the control of cell proliferation and embryonic development. Adv Cancer Res, 1996, 70: 95～144

[94] Johnson BE, Russell E, Simmons AM, et al. myc family DNA amplification in 126 tumor cell lines from patients with small cell lung cancer. J Cell Biochem(Suppl), 1996, 24: 210～217

[95] Sekido Y, Takahashi T, Makela TP, et al. Complex intrachromosomal rearrangement in the process of amplification of the L myc gene in small cell lung cancer. Mol Cell Biol, 1992, 12: 1747～1754

[96] Makela TP, hellsten E, Vesa J, et al. The rearranged L-myc fusion gene (RLF) encodes a Zn 15 related zinc finger protein. Oncogene, 1995, 11: 2699～2704

[97] Ou X, Campau S, Slusher R, et al. Mechanism of all-trans retinoic acid-mediated L-myc gene regulation in small cell lung cancer. Oncogene, 1996,13: 1893～1899

[98] Fong KM, Kida Y, Zimmerman PV, et al. L myc genotypes and loss of heterozygosity on non-small cell lung cancer. Br J Cancer, 1996,74: 1975～1978

[99] Fathi Z, Way JW, Corjay MH, et al. Bombesin receptor structure and expression in human lung carcinoma cell lines. J Cell Biochem(Suppl), 1996, 24: 237～246

[100] Cuttitta F, Carney DN, Mulshine J, et al. Bombesin like peptides can function as autocrine growth factors in human small cell lung cancer. Nature, 1985, 136: 823～826

[101] Halmos G, Schally AV. Reduction in receptors for bombesin and epidermal growth factor in xenografts of human small cell lung cancer after treatment with bombesin antagonist RC-3095. Proc Natl Acad Sci (USA), 1997, 94: 956～960

[102] Kelley MJ, Linnoila RI, Avis IL, et al. Antitumor activity of a monoclonal antibody directed against gastrin-releasing peptide in patients with small cell lung cancer. Chest, 1997, 112: 256～261

[103] Shi D, He G, Cao S, et al. Overexpression of the c-erb B2/neu encoded p185 protein in primary lung cancer. Mol Carcinogen, 1992, 5: 213～218

[104] Pfeiffer P, Clausen PP, Andersen K, Rose C. Lack of prognostic significance of epidermal growth factor receptor and the oncoprotein p185HER-2 in patients with systemically untreated non-small cell lung cancer: an immunohistochemical study on cryosections. Br J Cancer, 1996, 74: 86～91

[105] Kern JA, Torney L, Weiner A, et al. Inhibition of human lung cancer cell line growth by an anti-p185HER2 antibody. Am J Respir Cell Mol Biol, 1993, 9:448～454

[106] Noguchi M, Murakami M, Bennett W, et al. Biological consequences of overexpression of a transfected c-erb B2 gene in immortalized human bronchial epithelial cells. Cancer Res, 1993, 53: 2035～2043

[107] Yu D, Wang SS, Dulski KM, et al. c-erb B2/neu overexpression enhances metastatic potential of human lung cancer cells by induction of metastasis-associated properties. Cancer Res, 1994, 54:3260～3266

[108] Tsai CM, Chang KT, Wu LH, et al. Correlations between intrinsic chemoresistance and HER-2/neu gene expression, p53 gene mutations, and cell proliferation characteristics in non-small cell lung cancer cell lines. Cancer Res, 1996, 56: 206～209

[109] Tsai CM, Yu D, Chang KT, et al. Enhanced chemoresistance by elevation of p185neu levels in HER-2/neu-transfected human lung cancer cells. J Natl Cancer Inst, 1995, 87: 682～684

[110] Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T, et al. Immunohistochemical evidence of autocrine growth factors in adenocarcinoma of the human lung. Cancer Res, 1990, 50: 7077～7080

[111] Siegfried JM, Weissfeld LA, Singh-Kaw P, et al. Association of immunoreactive hepatocyte growth factor with poor survival in resectable non-small cell lung cancer. Cancer Res, 1997, 57: 433～439

[112] Fujita-Kiyama M, Tomizawa Y, Kohno T, Yokota J. Comprehensive analysis of p53 gene mutation characteristics in lung carcinoma with special reference to histological subtypes. Int J Oncol, 1999, 15(5): 927～934

[113] Guang SG, Ogura T, Sekine I, et al. Association between p53 mutation and clinicopathological features of non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol, 1997, 27(4): 211～215

[114] Graziano SL. Non small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors. Lung Cancer, 1997, 17: S37～S58

[115] Cagle PT, El-Naggar AK, Xu HJ, et al. Differential retinoblastoma protein expression in neuroendocrine tumors of the lung: potential diagnostic implications. Am J Pathol, 1997, 150: 393～400

[116] Dosaka-Akita H, Hu SX, Fujino M, et al. Altered retinoblastoma protein expression in non-small cell lung cancer: its synergistic effects with altered ras and p53 protein status on prognosis. Cancer, 1997,79: 1329～1337

[117] Reissmann PT, Koga H, Takahashi R, et al. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in non-small cell lung cancer. Oncogene, 1993, 8: 1913～1919

[118] Xu HJ, Quinlan DC, Davidson AG, et al. Altered retinoblastoma protein expression and prognosis in early-stage non-small cell lung carcinoma. J Natl Cancer Inst, 1994, 86: 695～699

[119] Marchetti A, Buttitta F, Pellegrini S, et al. Alterations of P16(MTS1) in node-positive non-small cell lung carcinoma. J Pathol, 1997, 181: 178～182

[120] Shapiro GI, Edwards CD, Kobzik L, et al. Reciprocal Rb inactivation and p16INK4 expression in primary lung cancers and cell lines. Cancer Res, 1995, 55: 505～509

[121] Huang CI, Taki T, Higashiyama M, et al. p16 protein expression is associated with a poor prognosis in squamous cell carcinoma of the lung. Br J Cancer, 2000, 82(2): 374～380

[122] Konda M, Matsuoka S, Uchoda K, et al. Selective maternal allele loss in human lung cancers of the maternally expressed p57KIP2 gene at 11p15.5. Oncogene, 1996, 12: 1365～1368

[123] Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer Biochimica et Biophysica Acta, 1998, 1378: F21～59

[124] Kaiser U, Schilli M, Haag U, et al. Expression of bcl-2 protein in small cell lung cancer. Lung Cancer, 1996, 15: 31～40

[125] Jiang SX, Kameya T, Sato Y, et al. bcl-2 protein expression in lung cancer and close correlation with neuroendocrine differentiation. Am J Pathol, 1996, 148: 837～846

[126] Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S, et al. Apoptosis-related factors p53, bcl-2, and bax in neuroendocrine lung tumors. Am J Pathol, 1996, 149: 1941～1952

[127] Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. J Pathol, 1999, 189: 300～308

[128] Tokuraku M, Sato H, Murakami S, et al. Activation of the precusor of gelatinase A/72 kDa type Ⅳ collagenase/MMP-2 in lung carcinoma correlates with the expression of membrane-type matrix metalloproteinase (MT-MMP) and with lymph node metastasis. Int J Cancer, 1995, 64: 355～359

[129] Kawano N, Osawa H, Takaaki I, et al. Expression of gelatinase A, tissue inhibitor of metalloproteinases-2, matrilysin, and trypsin in lung neoplasms. Hum Pathol, 1997, 28: 613～622

[130] Fong KM, Kida Y, Zimmerman PV, Smith PJ. TIMP-1 and adverse prognosis in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 1996, 2: 1369～1372

[131] Ochiai S, Nakanishi Y, Mizuno K, et al. Expression of CD44 standard and CD44 variant 6 in human lung cancer. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1997, 35(11): 1179～1185

[132] Takigawa N, Segawa Y, Mandai K, et al. Serum CD44 levels in patients with non-small cell lung cancer and their relationship with clinicopathological features. Lung Cancer, 1997, 18(2): 147～157

[133] Wimmel A, Schilli M, Kaiser U, et al. Preferential histiotypic expression of CD44-isoforms in human lung cancer. Lung Cancer, 1997, 16(2～3): 151～172

[134] Lai WW, Wu MH, Yan JJ, Chen FF. Immunohistochemical analysis of nm23-H1 in stage Ⅰ non-small cell lung cancer: a useful marker in prediction of metastasis. Ann Thorac Surg, 1996, 62(5): 1500～1504

[135] Tomita M, Ayabe T, Matsuzaki Y, Onitsuka T. Immunohistochemical analysis of nm23-H1 gene product in node-positive lung cancer and lymph nodes. Lung Cancer, 1999, 24(1): 11～16

[136] 韩安家,熊敏,李智,等. 乳腺浸润性导管癌和浸润性小叶癌细胞黏附分子与雌、孕激素受体表达及意义. 癌症, 2001,20:258～261

[137] Smythe WR, Williams JP, Wheelock MJ, et al. Cadherin and catenin expression in normal human bronchial epithelium and non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 1999, 24(3): 157～168

[138] Toyoyama H, Nuruki K, Ogawa H, et al. The reduced expression of E-cadherin, alpha catenin and gamma-catenin but not beta-catenin in human lung cancer. Oncol Rep, 1999, 6(1): 81~85

[139] Kimura K, Endo Y, Yonemura Y, et al. Clinical significance of S100A4 and E-cadherin-related adhesion molecules in non-small cell lung cancer. Int J Oncol, 2000, 16(6): 1125~1131

[140] Herbst RS, Yano S, Kuniyasu H, et al. Differential expression of E-cadherin and type Ⅳ collagenase genes predicts outcome in patients with stage Ⅰ non-small cell lung carcinoma. Clin Cancer Res, 2000, 6(3): 790~797

[141] Takahashi A, Kohri K, Ohnuki T, et al. Relationship between p53 gene mutation and MDR 1 gene expression in surgically resected non-small cell lung cancer. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 1999, 37(12): 964~969

[142] Savaraj N, Wu CJ, Xu R, et al. Multidrug-resistant gene expression in small cell lung cancer. Am J Clin Oncol, 1997, 20(4): 398~403

[143] Oka M, Fukuda M, Sakamoto A, et al. The clinical role of MDR1 gene expression in human lung cancer. Anticancer Res, 1997, 17(1B): 721~724

[144] Wright SR, Boag AH, Valdimarsson G, et al. Immunohistochemical detection of multidrug resistance protein in human lung cancer and normal lung. Clin Cancer Res, 1998, 4(9): 2279~2289

[145] Ota E, Abe Y, Oshika Y, et al. Expression of the multidrug resistance-associated protein (MRP) gene in non-small cell lung cancer. Br J Cancer, 1995, 72(3): 550~554

[146] Sun GF, Shimojo N, Pi JB, et al. Gene deficiency of glutathione S-transferase mu isoform associated with susceptibility to lung cancer in a Chinese population. Cancer Lett, 1997, 26; 113(1~2): 169~172

[147] To-Figueras J, Gene M, Gomez-Catalan J, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) polymorphisms and lung cancer risk among Northwestern Mediterraneans. Carcinogenesis, 1997, 18(8): 1529~1533

[148] Moreira A, Martins G, Monteiro MJ, et al. Glutathione S-transferase mu polymorphism and susceptibility to lung cancer in the Portuguese population. Teratog Carcinog Mutagen, 1996, 6(5): 269~274

[149] Miyara H, Hida T, Nishida K, et al. Modification of chemo-radiosensitivity of a human lung cancer cell line by introduction of the glutathione S-transferase pi gene. Jpn J Clin Oncol, 1996, 26(1): 1~5

[150] Nakanishi Y, Kawasaki M, Bai F, et al. Expression of p53 and glutathione S-transferase-pi relates to clinical drug resistance in non-small cell lung cancer. Oncology, 1999, 57(4): 318~323

[151] Zhou X, Kemp BL, Khuri FR, et al. Prognostic implication of microsatellite alteration profiles in early-stage non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 2000, 6(2): 559~565

[152] Hiyama K, Ishioka S, Shirotani Y, et al. Alterations in telomeric repeat length in lung cancer are associated with loss of heterozygosity in p53 and Rb. Oncogene, 1995, 10: 937~944

[153] Albanell J, Lonardo F, Rusch V, et al. High telomerase activity in primary lung cancers: association with increased cell proliferation rates and advanced pathologic stage. J Natl Cancer Inst, 1997, 89: 1609~1615

[154] Taga S, Osaki T, Ohgami A, et al. Prognostic impact of telomerase activity in non-small cell lung cancers. Ann Surg, 1999, 230(5): 715~720

[155] Hirashima T, Komiya T, Nitta T, et al. Prognostic significance of telomeric repeat length alterations in pathological stage Ⅰ~ⅢA non-small cell lung cancer. Anticancer Res, 2000, 20(3B): 2181~2187

[156] Komiya T, Kawase I, Nitta T, et al. Prognostic significance of hTERT expression in non-small cell lung cancer. Int J Oncol, 2000, 16(6): 1173~1177

[157] Arinaga M, Shimizu S, Gotoh K, et al. Expression of human telomerase subunit genes in primary lung cancer and its clinical significance. Ann Thorac Surg, 2000, 70(2): 401~405

[158] Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, et al. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple, discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. Cancer Res, 2000, 60(7): 1949~1960

[159] Sozzi G, Veronese ML, Negrini M, et al. The FHIT gene 3p14.2 is abnormal in lung cancer. Cell, 1996, 85:

17～26

[160] Ishda T, Kaneko S, Yokoyama H, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung: clinicopathologic and immunohistochemical features. Am J Clin Pathol, 1992, 97: 678

[161] Weng SY, Tsuchiya E, Kasuga T, Sugano H. Incidence of atypical bronchioloalveolar cell hyperplasia of the lung: relation to histological subtypes of lung cancer. Virchows Archiv A Pathol Anat, 1992, 420:463～471

[162] Saldana MJ Pathology of Pulmonary Disease Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1994

[163] Anbazhagan R, Tiban T, Bornman DM, et al. Classification of small cell lung cancer and pulmonary carcinoid by gene expression profiles. Cancer Res, 1999, 59: 5119～5122

第4章　肺癌TNM临床分期

肿瘤细胞分化程度是肿瘤分级的主要根据。级数越高，则恶性程度越高，反之则越低。而根据原发肿瘤的大小、扩散范围做出的分期，则称为肿瘤分期。人们习惯上称为早期肿瘤和晚期肿瘤，其实肿瘤的分期有着精确和严格的标准。而通过对肿瘤的分期，临床医生可决定对患者的治疗方式，最主要的是决定施行根治性手术、姑息性手术或是不能手术；再结合肿瘤的性质，争取多学科综合治疗。肿瘤分期的级数越高，其预后越差。因此，对于每个患者而言，准确的分期对决定治疗措施和判断患者的预后是很重要的。

肿瘤分期只是对恶性肿瘤而言。每一种恶性肿瘤都有其分期的标准。同一种肿瘤而分期不同，其所包含的内容也不相同。因此，肿瘤分期极具个性化。

肿瘤分期又分为临床分期、病理分期和再治疗分期。患者接受治疗前依据收集到的所有临床资料所做出的分期成为临床分期，以c为前缀。临床分期一旦做出，在治疗过程中将不作改变。经过外科治疗后，根据切除的标本的病理学检查所获得的资料做出的分期成为病理分期，其准确程度更高，以p为前缀。在多学科综合治疗中，第一个学科治疗结束后第二个学科治疗开始前，进行再次的分期称为再治疗分期，从而有助于评价前一阶段治疗和制定后一阶段治疗计划，并对最终的治疗效果提供参考，以r为前缀。本章主要介绍的是肺癌的临床分期。

肺癌临床分期的主要目的是区别不同患者所患肿瘤的病程进展，识别患者中适合接受根治性手术的患者，并对患者的预后做出初步的判断。肺癌临床分期仅适用于肺癌的患者，他们应该有病理、组织学上的确诊和分类。目前国际上通用的肺癌临床分期体系是TNM分期体系。

1944年，Denoix首次提出了可用原发肿瘤(T)、区域淋巴结(N)和是否有远处转移(M)来描述癌肿的解剖范围[1]。然而直到1974年，美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer，AJCC)才形成了AJCC的肺癌TNM分期[2]；1978年，国际抗癌联盟(Union Internationale Contre le Cancer，UICC)也出台了第一个肺癌国际分期系统[3]。两者对TNM定义基本一致，但所形成的肺癌临床分期组合不同，因此在国际肺癌界形成了两个分期系统。这种情况一直延续到1986年，AJCC和UICC经过不断的争论和修改联合推出了新的肺癌国际分期，称为"86分期"，初步统一了肺癌分期系统[4]。又经过大约10年的实践，两大组织于1997年通过了对"86分期"的一些修订，形成了目前被广泛使用的肺癌国际TNM临床分期——"97分期"。

TNM分期体系中：T(primary tumor)表示原发的肿瘤，其后数字的增加表示肿瘤的大小局部受累的范围和程度；N(regional lymph nodes)表示局部淋巴结，包括胸内、斜角肌和锁骨上淋巴结，其后数字的增加表示受累的水平；M(distantmetastasis)表示有无远

处转移。以上T、N和M各系列的确定，需要通过体格检查、影像学检查、内镜检查和(或)手术探查等手段进行。

一、肺癌国际TNM临床分期系统中TNM的定义[5]

1. T(原发肿瘤)

T_X：隐性癌(无法判断是否存在原发肿瘤；或是在痰或支气管洗出物中发现恶性细胞，但影像学检查和支气管镜检查未能见到肿瘤)。

T_0：没有任何证据表明有原发肿瘤的存在。

T_{is}：原位癌。

T_1：肿瘤最大直径在3cm或3cm以下，周围为肺组织或脏层胸膜所包围，支气管镜检查叶支气管近侧(如主支气管)，未见有肿瘤侵犯*。

T_2：肿瘤的大小或范围具有以下任何一项特点：①肿瘤最大直径大于3cm；②肿瘤侵犯主支气管，但其末端距离隆突至少有2cm或以上；③肿瘤侵犯壁层胸膜；④伴有肺不张或阻塞性肺炎并扩展到肺门区，但未累及全肺。

T_3：任何大小的肿瘤直接侵犯以下任何一处：胸壁(包括肺上沟瘤)、膈肌、纵隔胸膜或壁层心包。或肿瘤位于主支气管，其末端距离隆突小于2cm但未侵犯隆突*。或伴有全肺的肺不张或阻塞性肺气肿。

T_4：任何大小的肿瘤侵犯以下任何一处：纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体或隆突。原发肿瘤在同一肺叶内出现1个及1个以上的卫星结节。伴有恶性胸膜侵犯的肿瘤(恶性胸膜腔积液或恶性胸水)**。

2. N(区域淋巴结)

N_X：无法对区域淋巴结做出评价。

N_0：没有区域淋巴结转移。

N_1：转移至同侧支气管周围淋巴结和(或)同侧肺门淋巴结和肺内淋巴结，包括原发肿瘤直接侵犯。

N_2：转移至同侧纵隔淋巴结和(或)隆突下淋巴结。

N_3：转移至对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结。

3. M(远处转移)

M_X：无法对远处转移做出评价。

M_0：没有远处转移。

---

* 某些少见的浅表扩散的肿瘤瘤体仅局限于支气管壁内，但其近端的播散性结节可能侵犯主支气管。这种肿瘤不管其体积的大小，仍然将其归于T_1。

** 大多数肺癌病人的恶性胸膜腔积液是由肿瘤本身引起的。但有一些病人，反复多次的胸水细胞学检查未能找到癌细胞，而胸水又是非血性和非渗出性的，对于这种胸水临床判断其与肿瘤没有关系。因此，该类型的胸水不影响分期，病人仍按T_1、T_2和T_3分期；但如果临床判断胸水是由肺癌引起，则不管胸水细胞学是否阳性，均定义为T_4。

M_1：有远处转移，包括同侧或对侧非原发肿瘤所在叶出现的孤立的癌性结节。

4. G(组织病理学分级)

G_X：无法评价分化程度。
G_1：高分化。
G_2：中分化。
G_3：低分化。
G_4：未分化。

二、肺癌国际分期中TNM与临床分期的关系

为了识别具有相似预后和治疗的患者，将有相同预后的不同T、N、M组合起来可分成一系列的病期，共可组合形成四个期(表4-1)。

表4-1　肺癌国际分期组合

分期		T	N	M
隐性癌		T_X	N_0	M_0
0期		T_{is}	N_0	M_0
Ⅰ期	Ⅰa	T_1	N_0	M_0
	Ⅰb	T_2	N_0	M_0
Ⅱ期	Ⅱa	T_1	N_1	M_0
	Ⅱb	T_2	N_1	M_0
		T_3	N_0	M_0
Ⅲ期	Ⅲa	T_1，T_2	N_2	M_0
		T_3	N_1，N_2	M_0
	Ⅲb	Any T	N_3	M_0
		T_4	Any N	M_0
Ⅳ期		Any T	Any N	M_1

三、根据肺癌国际分期的肺癌生存率

Mountain用于肺癌国际分期修订研究的5319例肺癌，其各期生存率见表4-2[6]。

表4-2　5319例各期肺癌的5年生存率(%)

分期		5年生存率(%)
Ⅰ	Ⅰa	67
	Ⅰb	57
Ⅱ	Ⅱa	55
	Ⅱb	39
Ⅲ	Ⅲa	23
	Ⅲb	7
Ⅳ		1

四、某些特殊情况说明[7]

1. 大血管受累

T_4所指的大血管，包括主动脉、上腔静脉、下腔静脉、肺动脉干、左右肺动脉和肺静脉的心包内部分。更远侧的动静脉干分支受侵，应定义为T_3。

从治疗和预后的观点，上腔静脉综合征和食管、气管受压，提示Ⅲb期。但有些情况下，上腔静脉综合征并非由肿瘤直接侵犯引起，更多是由于淋巴结压迫或瘤体压迫而对以上结构没有明显的粘连。在此情况下，按照分期应分为T_3N_2，即归入Ⅲa期。除此以外的情况，上述的表现应仍列为Ⅲb期。

2. 椎体受累

伴有椎体受累的肺上沟瘤或Pancoast瘤，往往是手术禁忌证及提示预后不良，T分类应归入T_4。当肺上沟瘤伴有神经受压表现，即Horner综合征和臂丛受累症状时，则不管是否存在椎体侵犯，都应该考虑为T_4，归入Ⅲb期。

3. 喉返神经受累

喉返神经(recurrent laryngeal nerve)受累的临床表现为声嘶，其病理学改变主要是肿大的转移性淋巴结压迫或者侵犯喉返神经所致，少数情况下也可以是肿瘤的直接侵犯引起的。不管是肿瘤的直接侵犯还是淋巴结压迫，喉返神经受累引致声嘶的患者都意味着没有手术指征。因此，将喉返神经受累定为T_4。

4. 膈神经受累

膈神经受累的临床表现为顽固性呃逆和(或)膈肌抬高，往往由于原发肿瘤的直接侵犯所引起。膈神经受累如伴有其他的T_4征象，则属于手术禁忌证，否则，可归于T_3。

5. 胸壁与膈肌的孤立肿瘤结节

胸壁、膈肌的孤立肿瘤结节可分为两种情况：①位于脏层和壁层胸膜，与原发肿瘤直接侵犯的胸膜相连，这种情况应归于T_4，Ⅲb期；②孤立的结节离开了壁层胸膜的范围，位于胸壁或膈肌，与原发肿瘤直接侵犯的胸膜不相连，应将之归于M_1，Ⅳ期。不管是上述的何种情况，绝大部分已经没有手术治疗机会。

6. 关于细支气管肺泡癌的分期

细支气管肺泡癌是一种发生于细支气管上皮和肺泡上皮的特殊型肺腺癌。该类型的肺癌大部分表现为孤立的结节或团块；少数情况下也可表现为一个叶内的或不同肺叶内的多发性结节；亦可表现为一叶内或多叶内甚至是双侧肺弥漫性浸润性病变。其分期比较特殊：如是单个结节的类型，参照一般的T分期进行；如为多个结节类型，位于同一叶者归入T_4，不同叶者归入M_1；如为弥漫性病变，局限于一侧肺内的病变由于没有阻塞性支气管内肿瘤的证据，对原发肿瘤无法评价，故归于T_X，如为双侧病变则归于M_1。

7. 多发性的原发性肺癌

同期发生的多发性原发性肺癌应分别予以独立分期，然后以期别最高或预后最差者作为主要分期。

五、小细胞肺癌的国际分期

目前，对于TNM分期是否适用于小细胞肺癌(small cell lung cancer，SCLC)，在国际肺癌界仍存在争议。原因在于，TNM分期往往需要正确的淋巴结切除检查，但是SCLC极少考虑外科治疗。其次，SCLC一般在诊断时已有广泛转移，甚至患者表现为小的原发肿瘤而无淋巴结转移迹象时，即有远处转移。因此，目前大多数胸科肿瘤学家采用简单的二期分期法，即Veteran's Administration Lung Cancer Study Group于1973年制定的分期，简称VA分期。

(1) 局限期(limited disease，LD)　肿瘤局限于半胸内及其所引流的区域淋巴结，包括双侧的肺门淋巴结、双侧的纵隔淋巴结和双侧的锁骨上淋巴结。同侧的恶性胸膜腔积液，上腔静脉阻塞和左喉返神经受累，也列为局限期。

(2) 广泛期(extensive disease，ED)　肿瘤已超出胸腔的范围，包括对侧胸腔受累和远处转移。心包受累也属于广泛期。

(焦　迈)

参 考 文 献

[1] Union Internationale Contre le Cancer(UICC). The birth of TNM. UICC Cancer Magazine，1988，9
[2] Mountain CF，Carr DT，Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung cancer. Am J Roent，1974，120：130～138
[3] Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Lung tumors (ICDO-162). In：Harmer MH，eds. TNM Classification of Malignant Tumors. 3rd edition. Geneva：UICC 1978(enlarged and revised). 1982
[4] Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest，1986，89：225～233
[5] Travis WD，Colby TV，Corrin B，et al. WHO Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. 3rd edition. Berlin：Springer-Verlag，1999. 67～70
[6] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest，1997，111：1710～1717
[7] 吴一龙. 肺癌的国际分期. 见：吴一龙主编. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践. 北京：人民卫生出版社，2000. 21

第5章　肺癌的实验研究

癌症是威胁人类生命健康的大敌，其中肺癌的发病率、死亡率均高居各癌之榜首，且由于大气污染、吸烟及人口老龄化等因素，肺癌的发病率近年来有上升趋势。约有70%的肺癌患者就诊时已属中、晚期，因而失去手术机会；而早期发现可使患者的5年生存率提高80%。因此，肺癌的早期诊断至关重要。随着实验肿瘤学、肿瘤细胞生物学和医学分子生物学的崛起和迅速发展，尤其是一系列实验性肿瘤模型（包括体内、体外模型）及相关新技术的建立和应用，为从活体及深层次的基因和分子水平探讨肿瘤的病因、发病机制、发生发展规律，以及寻找新的、特异的肿瘤标志物，提供了非常有用的工具，为肺癌的早期诊断、治疗和预防奠定了科学基础。

第1节　实验性肺癌及肺癌研究中的常用方法

一、实验性肺癌研究

肺癌的实验研究主要包括实验性动物肿瘤模型和体外培养（包括细胞、组织及器官培养），以及在此基础上进行的一系列有关分子生物学方面的研究。

（一）实验性动物肿瘤模型在肺癌研究中的作用[1~12]

人类为了认识和征服肿瘤，采取了在动物体上建立相关的肿瘤模型的方法，用以研究肿瘤的病因、发生机制、发生发展过程以及预防和治疗措施等。换句话说，动物实验性肺癌模型的主要目的是为了获得最终能应用于临床肺癌病人的早期诊断、治疗及预防的相关信息。

肺癌动物实验的优势在于人们可以人为地控制实验条件来诱发动物肿瘤，有目的地建立相关的动物肿瘤模型，以供研究。在实验过程中可发现致癌因子和对致癌过程具有调节作用（促进或抑制作用）的因子或物质，以及确定肿瘤发生过程中分子事件发生的环节和时间。而所有这些在人体肿瘤都是难以或无法观察和研究的内容。

由于动物肿瘤模型的最终目的是服务于人类，因而在建立动物肿瘤模型时，要尽可能地满足以下要求：①相似性：复制的动物模型要尽可能地接近人类的肿瘤，包括肿瘤的发生部位、组织学类型、病因、发病机制及生物学行为方面，都应尽量与人类肿瘤相似。②重复性：理想的动物肿瘤模型应该是可以重复的，不能重复的模型是无法进行应用研究的。为此，实验时应选用标准化的实验动物，在标准化的实验条件下进行和完成模型的复制工

作。③可靠性:复制的动物肿瘤模型应可特异地、可靠地反映该种肿瘤的主要特征,包括它的生物学行为、组织学类型、临床表现和体征等。④易行性和经济性:所制作的动物肿瘤模型应尽可能易于复制、操作简单、使用方便、便于观察。同时对于周期长的实验,应尽量选用价格便宜、长期喂养费用较低的动物。

肺癌的实验动物模型研究始于1896年。一个多世纪以来,实验性肺癌研究虽然进行过不少的尝试,但迄今为止,尚未找到一个可确切地重复人体肺癌发生过程的实验动物模型。因此,需要多种多样的动物模型,以相互弥补其各自的不足。每种动物模型有其各自的优缺点,人们可根据自己实验的要求而选择不同的模型进行研究。

肺癌的动物模型根据动物肿瘤产生的方式不同,可分为自发性肿瘤模型、诱发性肿瘤模型和移植性肿瘤模型。肺癌模型的动物常选用狗、仓鼠、大鼠及小鼠。

1. 动物的自发性肺癌模型[1,2]

动物的自发性肿瘤是指实验动物未经任何有意识的人工处理,在自然情况下所发生的肿瘤。自发性肿瘤动物模型的最大优点在于肿瘤完全在自然条件下发生,排除了人为因素的影响,它与人类肿瘤在组织学形态、发生发展过程以及生物学行为方面都很相似,故具有很高的应用价值。遗憾的是,这类动物的自发性肿瘤多发生于近交系动物,随着动物种属、品系的不同,肿瘤的发生类型及发生率有很大的差异,模型的来源极其有限。另外,动物的自发性肿瘤常常发病较迟,发病时期分散,发病率不稳定,故一般不适合用于肿瘤治疗的研究。

大动物的自发性肿瘤很少见,如狗的自发性肺肿瘤发生率在12岁以前为0.1%,13岁以后也仅为0.7%。狗自发性肺肿瘤的主要组织学类型为腺癌及腺鳞癌。

自发性肿瘤多见于小的实验动物,如大鼠、小鼠。大、小鼠的自发性肿瘤均与动物的品系有关。目前公认的肺癌自然发生率最高的小鼠为A系小鼠,其次为瑞士小鼠,之后依次为BALB/c,CR,O22及DD小鼠。A系小鼠在3～4个月龄时即可开始出现肺肿瘤,到18～24月龄时,肺肿瘤发生率几乎为100%。DBA、C57BL小鼠是对肺癌具有抵抗力的小鼠种系。如C57BL小鼠,即使在老龄鼠中,肺自发性肿瘤的发生率也很低。

大鼠的自发性肺肿瘤的发生率较小鼠低得多。在最常用的F344大鼠中,自发性肺肿瘤的发生率仅为2%。大鼠自发性肺肿瘤的组织学类型为肺泡支气管腺瘤或腺癌。

仓鼠的自发性肿瘤发生率低,据报道为0.5%～17%。呼吸系统的自发性肿瘤发生率则更低。

2. 诱发性肿瘤模型[1～3,6]

诱发性肿瘤是指应用各种致癌因子(包括化学、物理、生物因子、激素、某些基因等),在实验条件下诱发动物产生的肿瘤。诱发性肿瘤模型的优点是:肿瘤的发生率远远高于自发性肿瘤;肿瘤的发生时间、发生部位及组织学类型均较动物的自发性肿瘤容易控制,实验结果的重复性较好,因此可广泛用于肿瘤的形态、组织发生、发病条件、发生机制、生物学特性、与宿主的相互关系以及肿瘤治疗等方面的研究,也常用来验证可疑的致癌因素。为了尽可能的减少动物之间个体差异对实验的影响,一般采用近交系动物来诱发肿瘤。

诱发性动物肺癌最常采用的致癌因子为化学致癌剂。常用的致癌剂有:苯并芘、甲基

胆蒽、联苯胺、亚硝胺类等。常用的给药途径有皮下或腹腔注射、气管灌注或原位埋置致癌剂等。此外,放射性物质也可用来诱发某些组织学类型的动物肺癌,主要方法为全身放射线照射或局部注射放射性同位素。由于放射性物质诱发肺癌常引起动物的白细胞降低,使动物容易发生感染而死亡或诱发产生白血病,同时,放射性同位素对饲养环境易造成污染,因而较少用于肿瘤的诱发实验。

影响肿瘤出瘤率及组织学类型的因素包括宿主因素(如动物种系、年龄、性别、遗传背景、营养状况等)、化学致癌物(种类、计量阈值、致癌强度、诱癌潜伏期等)以及诱癌方案、方法等。

(1) 狗实验性肺癌模型[1,3,4,9] 狗作为实验动物模型的优点是体积大,易于手术操作,但价格太昂贵。

在肺癌研究中,狗是鳞状细胞癌的良好模型,其诱发产生的肿瘤与人体非小细胞性肺癌(non-small cell lung carcinoma,NSCLC)相似。烟草煤焦油(tobacco tar)及亚硝胺类化合物均可作为致癌剂,但较难诱发出狗的肺肿瘤。甲基胆蒽(methylcholanthrene, MCA)是狗肺鳞状细胞癌最好的致癌剂,其剂量在540～1170mg 范围内都可以诱发肿瘤产生。直接支气管内用药,一般在6周内可出现支气管上皮的鳞状化生,之后进展为非典型增生、原位癌,12～24个月(平均18个月)便可发展为浸润癌及转移癌。该过程与人体肺鳞癌的发生基本一致,所出现的肿瘤在形态学及生物学行为上也与人的肺癌相似,不仅可浸润转移,还可引起副癌综合征[4](paraneoplastic syndrome)。

放射线可诱发狗产生不同类型的肺肿瘤。$^{239}PuO_2$ 所诱发的肺肿瘤最常见的组织学类型为乳头状腺癌。钚(Pu)亦可诱发产生细支气管肺泡癌、腺鳞癌及黏液表皮样癌。放射线引起的狗的肺肿瘤可能来源于周围肺组织,即Clara 细胞和(或)Ⅱ型肺泡上皮。鳞癌可能由于肺膜下肺组织的鳞状化生引起[9]。狗的癌前病变包括肺泡和终末细支气管上皮的非典型增生。与人一样,狗的肺腺瘤非常罕见。

通过狗的实验性肺癌模型,人们已获得了许多关于肺癌的有用的细胞及分子事件的信息。如狗的鳞状细胞癌发生过程中,DNA 总量和染色体倍体的变化与癌的发生过程及进展有关,这在人的肺癌也同样存在。又如在狗肺癌模型中发现,表面活性蛋白 A (surfatant protein A,SP A)是支气管癌变的一个早期标志物。SP-A 在狗和人正常的支气管黏膜上皮中不表达,而在上皮基底层增生的细胞或伴有轻到中度非典型增生的鳞状化生细胞中可表达。通过形态学及PCNA、Ki-67 免疫组化测定细胞的增殖情况表明,这些位于基底部表达SP-A 的细胞为多潜能的Ⅱ型肺泡肿瘤干细胞。狗肺肿瘤的K ras 基因突变较常见,约为25%左右,最常发生于第12和61密码子;但由钚引起的肺肿瘤则一般无K-ras 基因突变。

狗亦可用作肺腺癌(包括细支气管癌)、腺鳞癌及变异型肺鳞癌(梭形细胞鳞癌)的模型,但一般不出现肺小细胞癌(small cell lung cancer, SCLC),故如需复制SCLC 的动物模型时,不可选用狗。

(2) 仓鼠实验性肺癌模型[1,3,7,11] 仓鼠自发性肺肿瘤的发生率极低,因而常常被用来作为肺癌诱发模型的动物。最常用的仓鼠品系为金仓鼠(又叫叙利亚金仓鼠)、中国仓鼠和欧洲仓鼠。

仓鼠作为实验肿瘤模型,具有繁殖快、易于保持动物品系的特点、价格较便宜、维持饲

养费用不高等优点，有利于进行时间较长的实验。同时，仓鼠诱发性肺癌产生时几乎不伴有肺部的炎症，非常适用于进行实验性治疗的研究。但仓鼠的尾巴短小，不易进行尾静脉注射，而只能在全身麻醉状态下行舌下静脉注射。这种技术操作上的困难在一定程度上限制了仓鼠作为肺癌模型的应用，以致现在已较少用于肺癌实验性治疗的研究(因为治疗研究常需经尾静脉给药)。另外，仓鼠有冬眠期，其冬眠状态可影响致瘤过程并导致肿瘤发生率的变化，即使在标准化的实验室条件下也无法避免。

1）影响仓鼠肿瘤发生率的因素：

A．动物的性别：以同样的剂量及给药方法给予二乙基亚硝胺(DEN)，雌性仓鼠的肿瘤出瘤率为30%，而雄性仓鼠可高达60%～80%，因此，一般多选用雄性仓鼠进行实验。

B．动物所处的状态：在动物的冬眠期给雌性欧洲仓鼠皮下注射DEN，肺癌的发生率可明显降低，但给予雄性仓鼠以同样的处理(在同样的实验条件下)，则肿瘤的发生率上升。

C．给药的时间：在3月到7月底这段时间内，给予亚硝胺类化合物[如DEN或NNK(一种源于烟草、具有潜在致癌作用的物质，4-methylnitrosamino-1-3-pyridyl-1-butanone)]处理叙利亚金仓鼠，肿瘤发生率为60%～100%；而如果同样的处理改在10月至次年1月进行的话，则肿瘤发生率降低至0～30%。

D．给药的途径：DEN是最常用的致癌剂，因它的重要代谢场所为肝脏，故经消化道给药，所产生的肿瘤主要为肝癌而非肺癌；而如果用药途径改为腹股沟区皮下注射DEN，则可诱发产生呼吸系统肿瘤(主要为具有Clara细胞特征的周围型肺肿瘤)。因此，腹股沟区皮下注射为诱发仓鼠肺癌的常规给药途径。

2）仓鼠诱发性肺肿瘤的组织病理学类型：主要组织学类型为肺腺癌。除了作为肺腺癌模型外，仓鼠也是肺小细胞癌(SCLC)的良好模型。另外，还有肺鳞癌模型。也可诱发肺大细胞癌。

A．腺癌：叙利亚金仓鼠及欧洲仓鼠都是周围型肺腺癌(peripheral pulmonary adenocarcinoma，PPA)研究非常有价值的模型。这两种仓鼠通过腹股沟区皮下注射亚硝胺类致癌剂均可诱发高频率PPA的产生。在仓鼠的气管和主支气管可诱发产生相当于发生在人类大支气管的各种癌，而叶支气管和细支气管的肿瘤则相似于人的周围型肺腺癌。肿瘤来源于支气管的Clara细胞，因而仓鼠肺癌模型对研究人的这类肺肿瘤非常有价值。

与人的肺腺癌相似，仓鼠PPA亦有高频率的K-ras基因突变，常见突变部位亦在第12及第61密码子区。这也是仓鼠成为肺腺癌良好模型的另一原因。

仓鼠肺腺癌的生物学行为主要为局部浸润而少有转移，这相当于人肺癌的第Ⅰ、Ⅱ期，因而比较适用于化学预防研究，而对于肿瘤的治疗研究则受到一定的限制。

B．神经内分泌肿瘤：以仓鼠为实验对象可复制出SCLC模型，所诱发出的肿瘤细胞显示神经内分泌肿瘤的标志，如NSE、降钙素(calcitonin)、5-HT等。模型的制作方法为：将雄性叙利亚仓鼠置于高氧(60%～70% O_2)环境中，同时给予腹股沟区皮下注射DEN，剂量为18mg/kg，每周2次，共8周。如此处理，可诱发高频率的神经内分泌肿瘤的产生[11]。同样的处理方法还可诱发肺大细胞癌。

C．鳞状细胞癌：亚硝胺和放射线辐射可诱发仓鼠发生肺鳞癌，但仓鼠并不是肺鳞癌的良好模型，因为仓鼠所发生的鳞癌常常是从周围型肺腺癌发展而来。这与人肺鳞癌的发

生过程、细胞起源及部位均不同。人的肺鳞癌一般发生在主气管或大的支气管，由基底细胞增生进展而来。Hammond 和Benfield[7]于1993 年建立了一个很有应用前景的仓鼠肺鳞癌模型。该模型是在仓鼠的支气管内放置一个硅胶聚合物持续释放移植物(sustained-release implants, SRI)，其内装有致癌剂多环芳香烃，可持续而缓慢地释放出来作用于支气管上皮，这不仅可以诱发出高频率的肺鳞癌发生，而且肿瘤发生于主气管和大支气管，发生过程为"柱状上皮增生→鳞状化生→非典型增生→原位癌→微浸润癌"。该模型与人肺癌的发生部位及过程均非常相似，而且具有癌前病变，是目前研究肺癌发生机制的一个非常好的模型。该模型的另一个优点为致癌剂置于植物中，该植物可以根据实验需要随时取出，这样使得研究者可以在癌变进程的任何阶段停止使用致癌剂，从而观察癌变的哪个(些)阶段为可逆的，哪个(些)阶段为不可逆的。现在研究者通过对该模型的研究已经发现，当停止使用致癌剂后，大多数微浸润癌常逆转消失，只有很少的病灶继续进展成为浸润癌。

(3) 小鼠实验性肺癌模型[1,3,5]　小鼠是最常用的动物模型对象，它除了具有与仓鼠相同的优点(如价格便宜、维持喂养费用不高、可终身喂养以供长期研究等)外，还具有遗传背景清楚、易于尾静脉注射等优点。同时其肿瘤的发生过程与人肺腺癌相似，并且可用于基因分析技术进行基因分析和检测。主要缺点为动物的体积小，手术操作有一定的难度；而且基本不发生鳞癌和SCLC，故不能用于研究这些类型的肺肿瘤的发生机制。

由致癌剂诱发的小鼠肺癌通常经过"增生→腺瘤→腺瘤内癌→癌"这样一个多步骤的发展过程，这与人肺癌的发生过程有所不同。近交系A/J 小鼠是一种较常用的、对肺肿瘤高度易感的动物，在其出生后的任何时间，若给其以单剂量腹腔注射NNK，数月后均可诱发出相当数量的肺良性腺瘤，之后，可逐渐进展为腺癌，其组织学形态与人肺腺癌非常相似。如给A 系小鼠腹腔注射浓度为10%的致肺癌剂乌拉坦(urethane)0.1～0.3ml，在总药量达到100mg 后，可100%诱发小鼠产生肺腺瘤。如采用A/J 小鼠复制由吸烟引起肺腺瘤，进而发展为肺腺癌这一全过程的模型，则需要采取慢性给予致癌剂的方法才能达到目的。其方法是：每天给予致癌剂6 小时，每周5 天，共5～6 个月。停用致癌剂后必须将动物置于新鲜空气中恢复4 个月以上。用该方法诱发的肿瘤与人体肿瘤形态极相似，但肿瘤发生所需的时间较长。采用小鼠皮下注射1%DEN 水溶液，每单位剂量为56mg/kg 体重，总量为868mg，肺癌的诱发率可达40%；若将DEN 总量增到1176mg，则诱发率可达90%以上。用带有几种肺特异性启动子的原癌基因在小鼠进行转基因实验可产生较多的肺恶性肿瘤。但该模型产生的肿瘤不经过癌前期的改变，与人肺癌的自然发生过程不完全一致，因而也不是最理想的肺癌实验模型。

小鼠的肺肿瘤大多来源于Ⅱ型肺泡上皮细胞，亦有部分来源于Clara 细胞。

C57BL 小鼠不仅自发性肺肿瘤的发生率极低，对化学诱癌剂亦具有抵抗力。对该种系小鼠，即使给予大剂量的致癌剂或多种致癌剂，也很难诱发产生肺癌。

(4) 大鼠实验性肺癌模型[1,3,10]　大鼠作为实验性肺癌模型最常选用F344 大鼠，尤其是研究环境因素在诱发肺肿瘤中的作用时，F344 大鼠是最好的模型制作对象。F344 自发性肿瘤的发生率比小鼠要低得多，仅为2%，组织学类型多为肺泡支气管腺瘤或腺癌。

F344 大鼠的诱发性肿瘤主要为NSCLC，包括腺癌和鳞癌。用化学诱癌剂诱发的肿瘤大多为腺癌，肿瘤的生长方式为实体型、乳头状或混合型。检查动物标本，可在增生的肺泡

上皮中见到腺瘤形成，在腺瘤中也可检查到腺癌的存在，因此推测其发生方式为：肺泡上皮增生→腺瘤→腺癌。如果将动物置于高剂量的放射性环境中，可诱发产生鳞癌。Oghiso等人的实验证明，由钚引起的大鼠肺肿瘤的组织学类型与其剂量有关[10]。当钚的放射性剂量＜1.0Gy时，主要引起肺腺瘤；当剂量＞1.5Gy时，开始出现肺恶性肿瘤，其中多数为癌；剂量为2.9Gy时，主要为肺腺癌；而当剂量加大到5.4～8.5Gy时，则引起腺鳞癌和鳞癌。F344大鼠肺腺癌起源于Ⅱ型肺泡上皮。确定鳞癌的组织起源比较困难，因为在F344大鼠的支气管树中没有鳞状细胞成分。鳞癌的发生既可在支气管，也可在肺泡区，这些肿瘤具有人鳞癌的所有特点，包括张力丝束(tonofilament bundles)、角蛋白(keratin)、角质透明颗粒(keratohyaline granules)、桥粒(desmosomes)等；同时，这些鳞癌也显示出Ⅱ型肺泡上皮的超微结构特点，但不表达Clara细胞的免疫标志。这些研究结果提示柱状上皮可以向鳞状上皮表型分化。

F344大鼠诱发性肺癌模型还可用于遗传学的研究，主要为研究K-ras和p53基因的突变频率。K-ras的激活主要为GGT→GAT。这种突变在用四硝基甲烷(tetranitromethane)诱发的肿瘤中可100%的检测到，而在用钚诱发的肺肿瘤中有40%可检测到GGT→GAT。但在由铍诱发的肿瘤中，K-ras的突变率仅为10%。由化学致癌剂NNK诱发的肿瘤(多为腺癌)一般无K-ras的突变。由于人类肺腺癌中K-ras的突变率仅为30%，因此对由NNK诱发的无K-ras突变的肿瘤进行研究，可能有助于了解人类肺肿瘤的恶性转化过程及其机制。

p53基因保守区(外显子5～8)的突变率在啮齿类动物肺癌中不常见，而在人类肺腺癌及鳞癌中的突变率则高达50%～65%，远远高于大鼠的p53基因突变率。

3. 移植性肿瘤模型[1,2,6,8]

移植性肿瘤是指将一种动物肿瘤移植到同种同系或异种动物，或将人肿瘤移植至裸鼠而获得的肿瘤。动物肿瘤在同种同系或异种动物中移植，经传代，组织形态特征逐渐稳定，一般需连续传代20次，即成为同种或异种动物中连续稳定的可移植瘤株。

(1) 移植性肿瘤的来源　　移植性肿瘤可来源于动物的自发性肿瘤或诱发性肿瘤。我国常用的动物自发性肺癌移植瘤株有：①吴德全等于1976年用18月龄雄性615系小鼠自发性肺乳头状腺癌建立的P_{615}瘤株，该瘤株可在CFW×615系小鼠皮下移植，成功率达100%，腹腔内移植成功率亦达100%；②钱振超等于1978年建立的近交系小鼠肺腺癌瘤株HP_{615}；③马克留等采用615系雄性小鼠与昆明种雌性小鼠培养出的T_{739}近交系小鼠自发性乳头状肺腺癌移植瘤株LA 759，该瘤株具有高侵袭性和转移率。但这些可移植瘤株毕竟是动物肿瘤，与人体肿瘤有许多差异。

(2) 影响肿瘤移植成功率的因素　　包括肿瘤特性、接种部位、宿主遗传背景、宿主年龄及健康状况等。

1) 肿瘤特性对移植瘤成功的影响：不同的肿瘤移植成功率明显不同。一般说来，分化低的肿瘤移植成功率较高；已建株的癌细胞系裸鼠移植成功率高于人癌手术切除标本的移植成功率。根据美国国家癌症研究所对120例人肺癌裸鼠移植的分析，肺癌细胞系的裸鼠移植成功率高达90%，而新鲜肺癌实体瘤的裸鼠移植成功率只有40%。

2）接种部位对移植瘤成功的影响：肿瘤接种于裸鼠躯体的各个部位，其成功率不一样。皮下接种时，以近头侧的成功率最高，通常以腋下为好。皮下接种的主要优点在于容易观察肿瘤的生长情况。但皮下接种的肿瘤一般不发生肿瘤的浸润和转移。肾包膜下接种的成功率高于皮下，可能与该部位血供丰富有关。腹腔内接种的成功率亦较高，且较易显示癌细胞的浸润转移能力，可用于肿瘤浸润转移机制的研究。

原位移植是近年来受到广泛注意并具有良好应用前景的方法，其优点是移植成功率高，需要细胞数量少，移植瘤可获得与在人体内相同或相近的微环境（如获得多种生长促进因子），且广于移植部位血供丰富，使移植瘤容易发生浸润转移，其浸润转移方式也较皮下移植更客观的模拟人体内浸润转移过程，能很好地克服皮下移植瘤在浸润转移表达上的缺陷。如Melemore 的研究显示，移植支气管内的肺癌细胞株，90%的裸鼠其纵隔被癌细胞浸润，表现了原位移植瘤较强的侵袭性。原位移植的主要缺点是操作相对复杂，且不易直接观察肿瘤的生长情况。

3）宿主状况对移植瘤的影响，一般认为，移植在幼年或新生鼠体内的肿瘤较成年鼠更易生长和形成转移。饲养在洁净环境中的裸鼠比饲养在普通环境中裸鼠的NK 细胞活力低，因而前者的移植瘤成功率较后者为高。

（3）人体肿瘤裸鼠移植

1）人体肿瘤裸鼠移植的优缺点：裸鼠为免疫缺陷动物，对异体异种移植物缺乏排斥反应，是最理想的人体肿瘤异体移植模型，也因此成为应用最多也最广泛的肿瘤动物模型。其缺点是裸鼠缺乏免疫功能，需要较苛刻的饲养条件，而且价格比较昂贵。

2）人体肿瘤裸鼠移植的常用方法：

A. 组织块移植法：在无菌条件下，将人体肿瘤手术切除标本或裸鼠传代移植瘤切除标本直接接种于裸鼠皮下。接种的组织块大小一般为3～6mm^3，应选择生长良好、无坏死的组织块进行接种。本法多用于建瘤株的初期及少量裸鼠的接种。

B. 悬液移植法：将肿瘤组织研磨制成悬液接种于裸鼠的皮下等部位。本法适用于成活率高的移植瘤的常规接种或大批量的接种实验，优点是可以一次性移植大批动物，所用瘤细胞可以定量。缺点是由于瘤细胞悬液的流动性或外溢而不易按需要定位。

C. 培养细胞移植法：将生长良好的培养细胞制成细胞悬液接种于裸鼠的皮下或其他所需部位。

3）人肿瘤裸鼠移植模型：目前人肿瘤裸鼠移植模型已达百余种。表5-1 为我国已建立的人体肺癌裸鼠移植模型[6]。

裸鼠不仅是肿瘤移植模型的理想载体，而且近20 年来，人们又开始研究和建立高转移的裸鼠移植瘤株，为研究肿瘤转移提供合适的研究工具。我国人肺癌高转移裸小鼠模型是吴秉铨等于1985 年建立的[6]。他们将6 株人肺癌细胞系移植到BALB/cA 、nu/nu/JCLB 裸小鼠体内，其中一株肺巨细胞癌细胞系移植裸小鼠育成高转移模型，定名为PG。在带瘤存活30 天以上的30 只裸小鼠中，29 只出现淋巴结转移，26 只有肺转移。传17 代以后，再取瘤组织移植12 只裸小鼠，存活30 天以后，全部出现淋巴结转移，转移率达100%；有9 只还同时出现了肺转移。此外，人们已在裸鼠体内成功地进行了人气管、支气管的组织培养，这为用人体材料诱发肺癌的实验奠定了基础。

表5-1 我国目前已建立的人体肺癌裸鼠移植瘤模型概况

肿瘤类型	裸鼠品系	模型名称	模型特点	建模人及单位
肺鳞癌	BALB/c	ZPS-90	皮下及胸腔移植成功率100%，支气管移植80%	曾宪明等(1994年)，中山医科大学实验动物中心
肺鳞癌		LSX-83		戴志强等(1988年)，中国科学院上海药物研究所
肺腺癌	BALB/c	LAX-91	具有稳定高分泌癌胚抗原(CEA)的功能	汕头大学医学院肿瘤研究所
肺腺癌	BALB/c	LAX-83		戴志强等(1988年)，中国科学院上海药物研究所
肺燕麦细胞癌	BALB/c	LOX-82		戴志强等(1988年)，中国科学院上海药物研究所
肺腺癌	BALB/c	LTEP-a-2		中国医学科学院基础医学研究所
肺腺癌	BALB/c	Amp-973	腹腔移植，形成肺及淋巴结的转移	王吾如等(1987年)，哈尔滨医科大学病理学教研室
肺腺癌		PC-84045		湛江医学院病理学教研室
肺小细胞癌	BALB/c	LTEP-Sml	电镜下细胞内出现APUD颗粒	赖百塘等(1988年)，北京肺部肿瘤研究所
肺巨细胞癌	BALB/c	PG	皮下接种，形成肺及淋巴结的转移	吴秉铨等(1985年)，北京医科大学病理学教研室
肺巨细胞癌	BALB/c	PLA-801D	皮下接种，形成肺及淋巴结转移，系以解放军总医院病理科提供的人肺巨细胞癌细胞系PLA-801的细胞克隆D株在裸鼠皮下连续传代而建立	魏泓等(1996年)，第三军医大学实验动物学教研室
肺巨细胞癌	BALB/c	PLA-801D-AS	PLA-801D的腹水瘤模型	魏泓等(1996年)，第三军医大学实验动物学教研室
肺巨细胞癌	BALB/c	PLA-801C	皮下接种不形成转移，系以人肺巨细胞癌细胞系PLA-801的克隆C株在裸鼠皮下连续传代而建立	魏泓等(1996年)，第三军医大学实验动物学教研室
肺巨细胞癌	BALB/c	PLA-801DL	皮下接种，其肺转移高于PLA-801D，系以PLA-801D-AS裸鼠腹水瘤模型的肺转移灶再行裸鼠皮下连续传代而建立	魏泓等(1996年)，第三军医大学实验动物学教研室

一般来说，人体肿瘤裸鼠移植瘤仍然保留原发肿瘤的病理学形态、染色体特征、肿瘤标志物等特点。多数肿瘤移植后呈结节状生长，肿瘤组织周围有膜包裹，极少数肿瘤可观察到局部侵袭和远处转移。将人肿瘤组织的细胞培养物移植于裸鼠时，能重现在细胞培养中消失的原肿瘤结构。值得指出的是，部分人体肿瘤移植到裸鼠体内后，并不是人体原发肿瘤的所有细胞亚群全部出现在移植瘤中，可表现为一个或几个肿瘤细胞亚群的选择性生长，其结果造成起源于同一原发瘤的瘤细胞在生物学性状上的异质性。同时，经过裸鼠

体内长期传代，肿瘤细胞仍可表现出基因型和表现型的不稳定性。

（二）体外培养在肺癌研究中的作用[12~18]

体外培养在肿瘤研究中的作用是不言而喻的。体外培养的最大优点在于它能够简化细胞的生长环境、方便施加实验因素，以及便于观察实验结果等。众所周知，恶性肿瘤细胞在体内具有无限制生长、浸润周围组织和远处转移的能力，但若以体内方法研究，会因为动物体内的血液供应、机体免疫力、间质反应及新生血管的形成等多种因素影响肿瘤细胞的生长行为而制约对肿瘤细胞发生、发展、浸润转移机制和过程的观察与研究。而体外培养技术则有利于研究肿瘤细胞的各种生物学特性，以及各种因素（包括细胞因子、激素和药物）的影响。

体外培养包括细胞培养、组织培养和器官培养，其中在肿瘤研究中应用最多的是细胞培养和器官培养。

1. 细胞培养[12,14~17]

细胞培养，顾名思义就是将细胞从机体分离后在体外进行培养。从组织中分离得到的细胞在体外成功地进行培养，称为原代培养。如细胞能在体外培养，生长稳定，保持原来细胞的特性，并能连续传代，即可成为细胞系（cell line）。细胞系通过物理方法、免疫亲和细胞淘洗、流式细胞仪等进行分离或通过细胞克隆技术，则可得到具有某种生物学特性或某种谱系的细胞，称为细胞株（cell strain）。细胞培养是研究细胞分裂增殖活动的良好手段，因而也成为研究肿瘤细胞生物学特性、肿瘤发生发展机制及药物筛选等的重要技术。

1906 年，人类第一次在体外成功培养成活了狗的淋巴瘤细胞，从此开始了肿瘤细胞体外培养的历史。世界上第一个细胞系的建立是1952 年Gey 建立的来源于宫颈癌细胞的He La 细胞系，这同时也是人类对恶性肿瘤细胞的培养由间充质源性细胞转向上皮源性细胞的开始。经过近一个世纪的发展，现在全球范围内已经建立了数百个细胞系（株），为肿瘤研究提供了非常有用的工具。

肺癌的体外研究主要针对各种肺癌细胞系或细胞株，或原代培养的肺癌细胞来进行。由于细胞培养可以按照人们的要求，在严格控制的实验条件下有目的地进行研究，有利于实验的标准化，可重复性好，故这种体外实验对于从细胞和分子水平研究肿瘤的病因，癌变机制，癌基因激活及抑癌基因失活，生长因子及其受体在细胞癌变中的作用，探讨肿瘤的发生机制、生长调控，化疗药物的筛选等方面，都具有重要的理论意义和实际应用价值。目前在肺癌实验研究方面常用的细胞系（株）主要有原代培养的正常人支气管上皮细胞（primary culture of human bronchial epithelium）以及各种肺癌细胞系（株）。

正常人支气管上皮细胞（HBE）是最容易体外培养的人上皮细胞之一，最早由Lechner 等培养成功[16]。由于HBE 在有血清的培养条件下，容易发生鳞状化生而致细胞系（株）无法在体外长期培养，故一般常采用含激素、无血清的低钙培养液进行培养，由此可获得HBE 在体外较长期的稳定生长。HBE 与其他人体正常细胞一样，在体外经过30～40 个群体倍增时间后就会停止生长而进入衰老死亡。用某些原癌基因转化HBE 可获得永生化的HBE 细胞系（株）。常用于转化的病毒基因有SV40、HPV、腺病毒AD12 等。现在HBE 已用于遗传性肺囊性纤维化以及癌基因、抑癌基因在肺癌发生中作用的研究。将人的c-raf 1

全长编码片段、v-Ha-ras 原癌基因、活化的人 H-ras、突变的p53 cDNA 或鼠的c-myc 转染永生化的HBE，可获得很高的裸鼠致瘤率[17]。目前原代培养的HBE 或永生化HBE 已成为研究人体支气管上皮细胞的增生调控与分化非常有用的工具和良好的体外模型。

根据WHO 的分类，肺癌共有四个主要类型：SCLC(25%)，腺癌(30%)，鳞状细胞癌(25%)，大细胞癌(15%)。后三者为NSCLC。将肺癌分为SCLC 和NSCLC，主要根据临床病程、临床表现及生物学特点不同，更重要的是二者的治疗方案不同。SCLC 历来是肺癌研究领域最受重视，也是最令人感兴趣的课题，这是因为它具有特殊的生物学及临床特性，如它表达许多神经内分泌细胞的特点，可产生多种激素和神经肽类等。要找出每种类型肿瘤具有代表性的共同特点，必须对大量细胞系(株)进行研究。为此，世界上迄今为止已建立了200 多个肺癌细胞系(株)以供研究用，其中SCLC 细胞株126 个，NSCLC 细胞系(株)92 个。通过对这些细胞系(株)的研究，人们已经得到了许多重要的信息，尤其是对SCLC 的生物学和分子遗传学特性有了比较深入的了解。这些实验室的研究成果最终将应用于临床，帮助制定更有效的肺癌治疗措施和方案。

表5-2 是美国典型培养细胞库(American Type Culture Collection，ATCC) 收集的常用肺癌细胞系(株)及其主要特性。

表5-2　美国常用肺癌细胞系(株)及其特性

细胞系(株)	性　质	癌基因/抑癌基因异常	抗原表达	软琼脂生长/裸鼠成瘤
A549	NSCLC，鳞癌		keratin	
NCI-H292	肺黏液表皮样癌		keratin，vimentin	+
DMS 79	SCLC	c-myc，N-myc，H-ras，K-ras，N-ras，c-raf-1，v-fes	Leu-7，My23	+
DMS 53	SCLC		Leu-7，My23	+
DMS 153	SCLC		Leu-7，My23，CD11b	+
DMS 114	SCLC		Leu-7，My23，CD11b	+
SHP-77	变异SCLC		CD56，CD57，Rh^{+}，BT-O	+
NCI-H23	NSCLC，肺腺癌	myc，ras，sis，erb，src，p53		+
NCI-H187	SCLC	c-kit，N-myc，Rb		+
NCI-H358	支气管肺泡癌		SP-A	+
NCI-H378	SCLC	c-kit，L-myc，p53		++
NCI-H417	变异SCLC	myc，ras，myb，fes，fms，raf，p53	EGF	+
NCI-H522	肺腺癌	K-ras，p53	keratin，vimentin	
NCI-H526	变异SCLC	myc，myb，ras，raf，fes，fms，Rb，p53	NSE	++
Calu-1	肺腺癌	K-ras	BT-A，Rh^{+}	+
Calu-3	肺腺癌	K-ras	BT-A，Rh^{+}	+
SK-MES-1	肺鳞癌		BT-O，Rh^{+}	
SW 900	肺鳞癌		BT-A，Rh^{+}	+
NCI-H69	SCLC	myc，myb，ras，fes，fms，raf	keratin	+

续表

细胞系(株)	性质	癌基因/抑癌基因异常	抗原表达	软琼脂生长/裸鼠成瘤
NCI-H128	SCLC			++
NCI-H466	SCLC	c-myc	NSE	+
NCI-H209	SCLC	RB1		+
NCI 146	SCLC	myc,myb,ras,fes,fms,raf	NSE,keratin,vimentin	+
NCI-H441	肺腺癌			+
NCI-H182	SCLC	myc,myb,ras,fes,fms,raf,p53	NF,vimentin	+
NCI-H460	肺大细胞癌	p53	keratin,vimentin	++
NCI-345	SCLC	p53	NSE	+
NCI-H520	肺鳞癌	p53	keratin,vimentin	++
MCI-H510A	SCLC	p53	NSE	+

注:NSE(neuron specific enolase):神经元特异性烯醇化酶。BT(blood type):血型物质。NF:neurofilament tripet protein

我们国内已建立的肺癌细胞株有:①LC-3/CDDP:肺腺癌,1995年由李巍建株。该细胞株对5-FU,MTX,CDDP及ADM均有抗药性。②SPC-L1:肺低分化腺癌,1993年由王恩忠建株。该细胞株的核型在超二倍体及亚三倍体之间,Y染色体缺失达40%,21号染色体异常达90%。③PGBE1,PGCL3,PGLH7:肺巨细胞癌,1995年由朱伟勇建株。该组细胞株在裸鼠接种,淋巴结及肺的转移率分别为:PGBE1为94%、88%;PGCL3为94%、67%;PGLH7为50%、46%。④此外,20世纪90年代以前建株的肺癌细胞株有:MEP:肺鳞癌(何申等,1959);LTEP 78:肺鳞癌(汪蕙等,1980);SPC A 1:肺腺癌(吴善芳等,1982);LTEP-α-1:肺腺癌(汪蕙等,1983);LTEP-α-2:肺腺癌(汪蕙等,1983);PLA-801:肺巨细胞癌(陈乐贞等,1983)。

已建株的肺癌细胞株多为SCLC,因为原发或转移的SCLC均易在体外培养成功而建株,培养成功率可达70%[13]。SCLC细胞株大多采用无血清培养,且生长方式为悬浮式或疏松贴壁克隆式,一般不形成单层贴壁式生长。NSCLC株主要包括三个组织学亚型:鳞状细胞癌、腺癌及大细胞未分化癌。培养液多用含有5%～10%胎牛血清的RPMI-1640。NSCLC细胞株在培养瓶(皿)中表现为贴壁式单层或双层生长。

2. 组织培养

组织培养是指将组织植块放在体外进行培养。对大多数动物组织而言,植块经过短期(1～3天)培养后,植块内的细胞都会从植块向外迁移。不同的细胞从植块开始迁移的时间、迁出的数量、迁移的速度及迁移活动的高峰都有所不同。在植块培养不同时间后,待迁移能力强的细胞(如成纤维细胞)从植块迁移出来后,再将植块重新种植,使目的细胞再迁移出来,收获并用于进一步培养。组织植块法主要用于分离纯化细胞,其优点在于以动物组织植块为材料,细胞在取材过程中受损伤的程度低。缺点是纯化周期长,细胞产量低,细胞纯度难以保证。

3. 器官培养[13,18]

器官培养是指将整个器官、器官的一部分或器官原基(organ rudiments)放在体外环境中让其生存和生长的过程。器官培养在培养目的、培养对象、培养方法及培养结果上都与组织植块培养有很大的差别,器官培养技术也较常规的组织植块培养更为复杂。

器官培养最早是在20世纪50年代末,Wolff等在培养胚胎器官的基础上,用哺乳动物的癌组织与鸡胚器官共培养,观察到癌组织的细胞可侵袭到鸡胚器官植块内部。通过比较鸡胚器官,发现鸡胚中肾为癌细胞侵袭生长最旺盛的部位,由此而设计出体外培养肿瘤组织的Wolff器官培养法,鸡胚中肾也因此而被称为"活的培养基"。用器官培养法建立体外肿瘤侵袭模型,可以说是一种人瘤器官的建立。其基本要点是,将肿瘤组织或细胞与宿主(如鸡胚肾、肺、肝和心脏等组织,以及动物羊膜组织或骨组织等)进行联合培养,培养一段时间后,观测肿瘤细胞的生长行为,以及对宿主组织的浸润能力、程度,进而研究其侵袭机制。

器官培养在肿瘤研究中具有重要作用,是体外研究肿瘤细胞浸润的常用模型。其基本方法是将肿瘤组织与正常组织进行联合培养,以研究它们之间的相互作用、相互关系。联合培养的方式有多种:可以将肿瘤组织块与支持组织块(如鸡胚的中肾组织块)相距一定的距离共同培养在同一生长表面上;可以将肿瘤细胞与正常细胞混合起来进行培养;也可以将肿瘤植块放在正常组织之上进行培养。例如,将肿瘤组织或细胞接种在鸡胚(常选12天龄者)的尿囊绒毛膜上进行联合培养,可观察到肿瘤细胞能够穿过尿囊绒毛膜上皮层进入中部的结缔组织中。通过测量肿瘤细胞穿过尿囊绒毛膜上皮层的距离,可反映不同肿瘤细胞的浸润和转移能力,以及对正常组织和细胞的影响。如果在联合培养或单独培养的肿瘤组织或细胞的培养液中加入某些药物,可以用来研究药物的化疗作用和用于抗肿瘤药物的筛选。

器官培养需要制作肿瘤细胞球体及靶器官植块。将肿瘤细胞制作成球体主要是模拟实体瘤的三维结构。细胞球体的制作方法为用细胞悬液在37℃恒温箱内用旋转培养仪进行旋转培养。连续培养3天后,瘤细胞便可聚集形成球样结构,但并非所有瘤细胞悬液都可形成均一的球体结构。靶器官植块可选用鸡胚心脏、肾、肺、肝等组织,以及动物羊膜组织或骨组织等。但多年的实验研究证明,9日龄(E9)的鸡胚(或鼠胚)的心肌组织是作为靶器官的最佳材料。这是因为E9鸡胚心肌组织块经过旋转摇动预培养后,可形成表面包绕一层单层细胞的类似于体内的三维结构体(器官结构);同时心肌组织结构清楚,易于与肿瘤细胞区别,因而便于肿瘤浸润的观察。

肿瘤细胞与器官植块联合培养的方法有:单细胞侵袭器官培养法、单层细胞复合体器官培养法、静止球体器官培养法和旋转球体器官培养法。前二者适合于较长时间的培养与实验观察,而后两种方法则由于肿瘤细胞被制作成球体,模拟了实体瘤的三维结构,更符合肿瘤细胞在体内的状态,同时也更容易用放大镜甚至用肉眼观察肿瘤细胞的生长行为,因而被更多地应用于肿瘤浸润的研究,尤其是旋转球体器官培养法,为目前常用且较理想的体外肿瘤侵袭研究方法。该方法也适用于较长时间的培养观察。其制作方法为:选择好靶器官,制备好瘤细胞球体及半固体培养基(通常用含40%小牛血清及浓缩的培养液的琼脂),将预制好的靶器官及瘤细胞球体各一个共同放在24孔培养板中的半固体上紧密接触,于37℃、5%CO_2孵育箱中培养4~6小时,即成为复合体。将复合体移入锥形烧瓶中

(每瓶一个复合体),加入培养液,置于旋转仪上在37℃、5%CO_2 培养箱中旋转培养,隔日换液,于不同时间取材观察。通过常规组织学和免疫组化染色进行组织学观察及定量的图像分析处理,并按肿瘤细胞侵袭的深度和广度进行组织学分级(Mareel, 1979)[18]:"0"级为单纯预培养的靶器官;"Ⅰ"级表示肿瘤细胞包绕在靶器官表面及纤维细胞层以外;"Ⅱa"表示肿瘤细胞已占据了成纤维细胞外层;"Ⅱb"表示肿瘤细胞分散侵入在靶器官细胞间,有小部分区域相互接触;"Ⅲ"级代表肿瘤细胞已取代的靶器官组织面积少于50%;"Ⅳ"级表示肿瘤细胞已取代靶器官面积大于50%。Ⅲ、Ⅳ级属于侵袭的范畴。当肿瘤细胞与靶器官接触培养后出现Ⅲ、Ⅳ级侵袭时,表明该肿瘤细胞具有恶性侵袭性。

器官培养除在肿瘤侵袭研究中应用较为普遍外,在肿瘤病因、细胞癌变、环境致癌物质的检测,以及致癌过程中瘤细胞的代谢、DNA 合成等研究中的应用也越来越广泛。此外,通过比较肿瘤细胞与正常细胞在体外培养条件下生长行为的差异,研究肿瘤细胞生物学特性的改变,还有助于临床肿瘤诊断标准的建立。

二、肺癌的遗传学研究及其常用方法

(一)遗传学研究的意义及其发展[19,20]

染色体畸变是人类恶性肿瘤细胞的主要遗传特征之一。染色体的畸变主要表现为缺失、重复、易位、重排、染色体单体断裂及核内再复制等。同时还有由于染色体畸变而导致的染色体数目异常,其中最常见的是出现异倍体。据文献报道,几乎所有的人类肿瘤组织中都有染色体的异常,而各种肿瘤的染色体异常又各不相同。例如:慢性粒细胞性白血病患者的染色体异常表现为有一条缺少长臂的G 组染色体,即Ph^1 染色体;Burkitt 淋巴瘤患者几乎都有8 号及14 号染色体的易位t(8;14);大多数脑膜瘤患者有22 号染色体单体;许多肺小细胞癌有3 号染色体短臂缺失等。

染色体的畸形与肿瘤的发生究竟有什么样的关系,这是致力于肿瘤研究的人们一直关注的问题。美国学者 Yunis 提出的"染色体脆性部位和肿瘤染色体特异性断裂点有关"的设想较好地回答了这个问题。研究显示:染色体的易位或缺失,可使正常情况下就存在于细胞基因组中的癌基因被激活,使其异常表达,从而产生癌变;而染色体的重排又是与染色体上存在着脆性部位密切相关。Yunis 认为,如果有某种遗传性脆性部位存在,即使在没有外来致癌物的作用下,也可能"自发地"产生某种染色体重排,从而引起某种肿瘤,并推测某些脆性部位可能就在癌基因所在部位附近。

人类染色体的畸变并非平均的涉及所有染色体。研究表明,人体恶性肿瘤细胞内的染色体异常主要集中在1,3,5,6,7,8,9,13,14,17,20,22 号染色体,其中又以8 号染色体最为常见。染色体的畸形,如染色体的易位或缺失,都可使原来存在于正常细胞中的原癌基因被激活,使其异常表达;或使抑癌基因失活或丢失。其结果都是引起机体细胞发生恶性转化,引起肿瘤。

人类肿瘤遗传学的研究自 1960 年Ph^1 染色体发现以来,已经历了三个阶段:①第一阶段为 1970 年以前,只是简单地将染色体异常视为肿瘤的临床细胞学表现。②第二阶段为 1970~1982 年,由于染色体显带技术的出现,使人类对肿瘤染色体进行组型分析及变异研究成为可能。1976 年,美国遗传学家Yunis 建立的高分辨显带技术,使人们能够得到

更长而带纹更丰富的染色体，从而发现更细微的染色体异常，也使染色体结构畸变的断点定位更加准确。在此阶段，人们力图探究各种肿瘤特异性的染色体异常及其与肿瘤发生之间的关系，并揭示它们在肿瘤发生中的可能作用。③第三阶段为1983年以后，随着一系列遗传学、分子生物学研究的新技术和新方法的建立和发展，使人类肿瘤遗传学的研究进入了分子研究水平。

（二）肺癌的遗传学特点[19]

肺癌是当今世界发病率和死亡率增长最快，对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤。其中SCLC的发病率约占全部肺癌的10%（在美国为25%）。由于SCLC的遗传学具有一定的特征性和代表性，因此研究较多。在人肺癌的染色体畸变中，最为常见的是3号染色体短臂1区4带至2区3带（3p14～23）的缺失，在其原发灶与转移灶中均有出现，说明它是小细胞肺癌（SCLC）和非小细胞肺癌（NSCLC）的共同特征，同时提示染色体3p14～23上可能存在抗癌基因，目前已鉴定和克隆出3p14～23上的抗癌基因为FHIT基因。此外，在肺癌中，尤其在SCLC中，常见p53基因发生点突变，从而在高度保守区改变了p53蛋白的氨基酸序列，形成异常p53蛋白，即突变型p53蛋白。SCLC和NSCLC 13号染色体长臂处出现杂合性缺失（LOH），以及Rb基因区域的异常改变，也是较为常见的分子遗传事件。人肺腺癌的发生可见1号染色体的断裂、缺失或重排，而N-ras基因定位于1p31～1p22.1，因此，推测肺腺癌的发生可能与N-ras基因的突变有关。

（三）现代遗传学研究的常用方法

现代常用的遗传学研究方法有：染色体原位杂交、荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）、异常DNA顺序的克隆分离、DNA测序、比较基因组分子杂交（comparative genomic hybridization，CGH）等。

1. 染色体原位杂交

染色体原位杂交是指将细胞中的染色体制备在玻片上，经过核酸杂交，分析染色体上的核酸序列的方法。染色体原位杂交的特点是用DNA探针与染色体结构原位上的DNA序列进行杂交，因而是在其“原本”的状态下研究DNA，能将含特异基因的染色体区带克隆化并分离出来，并可相当准确地将已知基因定位在染色体的区带甚至亚区带上。因此，染色体原位杂交已成为哺乳动物和人类基因定位和绘制基因图的重要手段。通过染色体原位杂交技术，已确定了大部分癌基因、抑癌基因在染色体上的精确位置，为探讨癌基因、抑癌基因与染色体脆性位点、肿瘤相关断裂点及染色体异位、重排之间的内在联系提供了直接证据。

2. 荧光原位杂交

荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）技术建立于20世纪90年代，是一种通过荧光物质标记DNA探针，经分子杂交使所标记的荧光素基因探针或DNA片段准确的定位于染色体上，从而确认各种染色体上的DNA变异的方法。该方法既可用于新鲜手术切除肿瘤标本的冰冻切片，也可用于甲醛（福尔马林）固定的石蜡切片，用于培

养中的细胞株研究,既可显示中期细胞,亦可显示间期细胞中的染色体数目和结构的异常,还能识别常规显带分析中难以识别的标记染色体来源,并能同时发现完整染色体或片段染色体的重排;更可在大量细胞中发现低频率的染色体异常。从而为肿瘤的早期诊断和复发监控提供了一种新方法。由于FISH法具有灵敏度高、特异性强、背景低的特点,因此在当前的肿瘤研究中具有较高的应用价值。

3. 比较基因组分子杂交

比较基因组分子杂交(comparative genomic hybridization, CGH)[21]是新近发展起来的一种操作较为简单的分子细胞遗传学新技术,它通过单一的一次性杂交,可对某一肿瘤整个基因组的染色体拷贝数量的变化进行检查。其基本原理为:首先用不同的荧光素(一般为绿色和红色)将患者肿瘤组织及相应正常组织的纯化DNA通过缺口平移法分别标记,制成探针;然后用标记后的单链DNA分别与正常人的间期染色体进行分子共杂交,用电脑照相机记录并得出一个正常的红色与绿色荧光强度的比值(当肿瘤细胞中有基因扩增或缺失时,其比值就会出现偏差);再借助图像分析技术,便可对染色体的拷贝数量变化进行定量研究。

CGH的优点是:①实验所需的样本DNA量较少,做单一的一次杂交即可检查肿瘤整个基因组的染色体拷贝数量变化。②可适用于多种标本的研究,包括外周血、培养细胞、新鲜组织及甲醛(福尔马林)固定的石蜡包埋组织标本,也可用于DNA量过少而经PCR扩增的样本的研究。

但该方法只有当DNA的长度达到3~5Mbp或以上时,才能检测到基因组的缺失或扩增,检测灵敏度较差,故还有待于进一步完善。

三、肺癌的分子生物学研究及其常用方法

肺癌与其他所有肿瘤一样,其发生是一个多阶段、多步骤、涉及多种因素的过程。在此过程中,有癌基因的激活、抑癌基因的失活或丢失,或二者皆有之。基因的变化导致细胞生长失控,从而产生肿瘤。点突变、基因扩增或过表达、染色体易位或缺失是癌基因、抑癌基因异常的主要机制。随着现代分子生物学的诞生及研究技术的发展,特别是人类基因组计划的实施,人们正在从分子水平上研究基因的结构、功能及其调控,试图阐明细胞生长、分化及其代谢规律,并进而揭示细胞发生癌变的分子机制,为肿瘤的预防、诊断和治疗提供新的策略。

肺癌实验研究中常用的分子生物学方法及其原理[22~29]

1. 聚合酶链反应技术[22~26]

(1) 经典的聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)技术　是一种非常简便有效的体外基因扩增方法,其基本原理是利用一对特异的寡核苷酸引物与变性解链的两条单链DNA模板互补配对,经热稳定的DNA聚合酶催化,通过温度的不断变化,控制DNA变性、引物与模板配对以及新生链合成,并反复循环,达到大量扩增特异DNA片段

的目的。其扩增DNA片段的特异性由两条寡核苷酸引物决定。

PCR反应是由模板变性(denaturation)、引物退火(annealing)及DNA聚合酶延伸(extension)三个简单步骤组成的重复循环反应。基本过程为:模板DNA需加热至95℃,使其充分解离成单链。当温度下降至55℃左右时,人工合成的一对寡核苷酸引物(20~30bp)结合到两条单链的5′-端,在含Mg^{2+}和四种dNTP的缓冲液中,在DNA聚合酶的催化下,由引物3′-OH端以与之结合的DNA为模板,按碱基配对原则,向其3′-端延伸,合成与模板链互补的新生链。由于每一循环中合成的产物可作为下一循环的模板,因此,每循环一次,靶DNA的拷贝数即按几何级数增长(2^n),20个PCR循环可使目的基因扩增百万倍。

由于模板DNA的来源和扩增基因的长度不同,PCR反应体系也有差异。目前尚无一套固定的反应体系能保证所有PCR反应都成功。但大多数的DNA扩增反应可参照下列反应体系。

标准PCR反应的体积大多为50~100μl,模板量为10^2~10^5拷贝(约0.1μg的人基因组DNA),引物量为10~100pmol,Taq DNA聚合酶用量为2~3单位,反应体系还含有50mmol KCl、10mmol Tris-HCl(pH8.4)、2mmol $MgCl_2$、50~200μmol的四种dNTP及100μg/ml的白明胶或牛血清白蛋白。反应在自动控制的PCR扩增仪上进行,每一循环通常设置94℃变性20~30s,55℃退火30s,72℃延伸30~60s。一般循环20~30次,最后一轮循环于72℃延伸5~10min,以保证反应完全。反应结束后,取5~10μl反应产物在3%琼脂糖凝胶或10%聚丙烯酰胺凝胶中电泳,紫外灯下观察结果。

PCR反应所用的DNA聚合酶多是从耐高温(thermus aquaticus,Taq)的细菌中提取的,对热非常稳定,其最适反应温度为70~75℃。

PCR技术自问世以来,在分子生物学和医学领域得到了广泛的应用,对生命科学的发展起到了极大的推动作用。近年来出现了一些改进的PCR技术,使PCR技术更加完善,应用更加广泛。PCR方法的不断改进,已经并将继续使许多复杂棘手的生物学难题得到简便有效的解决。

(2) 改进的PCR技术

1) 逆转录PCR(reverse transcription PCR, RT-PCR):是以mRNA为模板,先经逆转录酶催化合成cDNA,再用待扩增基因的正逆向引物扩增组织细胞中低表达的基因的方法。逆转录所用的引物有多聚dT、随机六聚体引物或所研究基因的逆向引物。RT-PCR是一种极其灵敏的、可检测和扩增少于100个拷贝mRNA的方法,常用于基因克隆和测序研究。由于该方法的高灵敏性,故若有微量DNA的污染,易引起假阳性结果。进行RT-PCR时,需设置阴性对照及内参标准对照。一般采用β-肌动蛋白作为内参标准对照。

2) RNA模板特异的PCR(RNA specific PCR, RS-PCR):是对RT-PCR的改进,能显著降低假阳性的概率,但仍保留很高的灵敏性。RS-PCR分为三步:①第一步从组织提取总mRNA进行逆向转录。其逆向转录所用的引物与RT-PCR者不同,总长47bp,分为两部分:5′端有30bp独特的不与mRNA互补的标记序列(t30),3′端有17bp与靶mRNA互补的序列(d17),从mRNA逆转录得到的单链cDNA产物在其5′端有30bp的标记序列(t30)。②第二步将30bp的正向引物(u30)与cDNA第一链互补,在PCR的第一个循环中,合成cDNA的第二链。③第三步用u30和t30作为正逆向引物,大量扩增只含有t30和u30

序列的cDNA模板，而那些不含标记序列(t30)的污染的DNA得不到扩增。

在RS-PCR中，逆转录引物(d17,t30)的长度须凭经验确定。17bp的d17片段在37℃逆转录过程中能有效地与RNA杂交，但在较高退火温度(70℃)的PCR反应中，不能与缺乏t30片段的污染的DNA杂交，而30bp的PCR引物(u30和t30)能在70℃退火温度时与DNA模板杂交。RS-PCR可以不必应用内参标准进行mRNA的定量测定。

3) 反向PCR(inverse PCR)技术：在研究基因结构与组成、逆转录病毒的整合和易位中有重要价值。主要用于扩增和测定与已知序列相邻的未知DNA序列，如编码基因的5′端和3′端侧翼的调控区域、转位因子的插入位点等，也可用于染色体步移(genome walking)分析。其优点是简单、快速、特异性高，缺点是不易选择合适的内切酶切点。

反向PCR的基本过程如下：先用适当的内切酶消化已知序列以外的DNA分子，将这些酶切片段自身连接成环状分子，再将此环状分子从已知序列区切开，从而将边侧区转化为内部区域，用与已知序列末端同源的引物扩增未知的序列。这一方法最早用来扩增已知序列外侧的基因组DNA片段，也有人从总mRNA中扩增少量已知序列的全长cDNA分子。

4) 单特异引物PCR(single specific primer PCR,SSP-PCR)：在临床医学中常用作基因诊断的工具。它能直接确定基因突变的位点和进行DNA分型，利用转座子或病毒特异的引物，通过SSP-PCR确定它们的插入位点。SSP-PCR可用来扩增和分析未知序列的DNA，主要用于染色体步移，从染色体DNA已知序列单向步移到未知区，以便进行常规克隆和测序。SSP-PCR也可用于相关生物不同种属间基因的克隆，还可用于真核生物基因组DNA外显子和内含子接头的分析。

SSP-PCR的基本原理是：先将染色体DNA经1～2种限制酶消化，消化片段的未知序列一端与适当长度的通用寡核苷酸接头或与载体连接。扩增的引物一个是与接头或载体序列退火的通用引物，另一个是与消化片段已知序列退火的特异引物。尽管PCR时许多不同片段都能与通用接头连接，通用引物也能与其退火，但扩增的特异性仍能通过单一特异引物得到保证。从单一的通用引物扩增的非特异片段呈线性扩增，而通用引物和特异引物联合扩增的特异性产物呈指数增长，经过40个循环，特异性产物占明显优势。

PCR技术除以上列举的几种之外，还有许多其他改进方法。例如：①巢式PCR(nested PCR)：利用两对引物，对极微量靶序列进行二次扩增。②不对称PCR(asymmetric PCR)：利用两个引物的浓度不同(50∶1～100∶1)，以扩增单链DNA，用于测序或制备探针等。③Alu-PCR：利用人基因组中普遍存在的Alu重复序列设计引物，以扩增未知的人类基因组DNA等。④原位PCR(PCR in situ)：在组织切片或细胞涂片上原位显示扩增后的基因(如癌基因、抑癌基因、肿瘤转移抑制基因等)及其产物。

2. 核酸分子杂交技术

核酸分子杂交的理论基础是：DNA双螺旋分子在加热、碱处理等条件下，双链间的氢链断裂，使DNA变性形成两条单链分子。在合适的条件(如降低温度、中和碱性)下，变性的两条单链又具有可复性，回复成双链结构。单链RNA分子也可根据碱基互补配对原则，与其他RNA或单链DNA借氢键相连而形成杂交分子。

核酸分子杂交技术已广泛应用于基因的定位和分离、鉴定、基因拷贝数的测定、基因

物理图谱的制备以及基因特异性表达的检测等。特别是当核酸分子杂交技术与PCR技术或重组DNA技术等联用时，应用范围更加扩大。

(1) DNA印迹分析(Southern blot ting alalysis)　是将在琼脂糖凝胶固定位置上的DNA片段经碱变性后，通过某种手段转移至硝酸纤维膜或尼龙膜上，用放射性核素或其他方法(如地高辛、生物素)标记已知序列的DNA或RNA片段作为探针(probe)，与待检测的变性DNA混合物进行杂交的方法。

DNA印迹分析包括以下步骤：

1) DNA的酶解和分离：抽提细胞或组织中的基因组DNA或克隆中的cDNA，用限制酶酶解，产生大量不同长度的DNA片段。由于这些DNA片段的分子质量不同，经凝胶电泳可将其分开。用已知相对分子质量的DNA片段(常用λDNA/Hind酶切片段)作对照。

2) DNA的变性和转移：电泳分离的DNA片段用NaOH处理，使凝胶中的DNA变性，然后利用毛细管转移、电转移或真空负压转移等方法，将单链DNA转移到固定支持物(如硝酸纤维膜或尼龙膜)上，真空烘干以固定DNA。

3) 探针标记和制备：DNA探针的制备有多种方法。如从mRNA逆转录而来的cDNA探针或是人工合成的寡核苷酸探针等。RNA探针的制备是用体外转录方法。探针的标记可用α-^{32}P或^{35}S，也可用非放射性的地高辛或生物素标记。

RNA探针与DNA探针相比，具有许多优点，例如：RNA/RNA和RNA/DNA杂交体较DNA/DNA杂交体稳定性高；杂交信号强；单链RNA分子由于不存在互补双链与待测模板的竞争性结合，杂交效率高；杂交后可用RNase(RNA酶)消化杂交的探针分子，本底低等。但RNA探针容易降解，不易久存。

4) DNA杂交与放射自显影：标记的探针与固定在膜上的变性DNA杂交，如果待测DNA分子中含有与探针互补的序列，探针可与其形成杂交分子而特异地吸附在膜上，洗涤除去非特异性吸附的探针，膜晾干后，与X线胶片叠放于暗盒中，曝光一定时间，X线胶片经过显影、定影，可得到杂交DNA的放射自显影条带。如用非放射性核素标记的探针，也可用显色或化学发光使之产生相应的条带。

如果染色体DNA不经酶切和电泳分离过程，而是直接铺片后与探针杂交，即为染色体的原位杂交(in situ hybridization，ISH)，可用于特定基因的定位。

(2) RNA印迹分析(Northern blot ting analysis)　RNA经变性凝胶电泳分离后，转移到硝酸纤维膜或尼龙膜上，然后用标记的DNA或RNA探针与之杂交，以检测特异的RNA分子的方法，称为RNA印迹分析，其过程与DNA印迹分析相似。印迹杂交成功与否的关键是防止RNA的降解。由于RNA极易被环境中的RNase(RNA酶)降解，故在抽提RNA样品及电泳操作过程中，应小心避免RNase的降解作用。RNA分子虽为单链形式，但其分子内部仍可形成局部的双链结构，杂交前也要进行变性处理，通常用加有变性剂(如甲醛、乙二醛等)的琼脂糖凝胶电泳，在分离RNA的同时，使RNA彻底变性为线状单链分子，随后转移到硝酸纤维膜或尼龙膜上，固定后与探针杂交。

(3) 原位杂交(in situ hybridization，ISH)　原位杂交是指在细胞或组织切片上直接进行核酸分子杂交，以达到在组织、细胞或基因组内对特异性核苷酸序列进行检测与定位的目的。该方法可用于检测组织和(或)细胞的基因及其表达水平的异常。

原位杂交的基本原理是利用核酸分子的碱基序列配对的互补性，将已知的用同位素

或生物素等非同位素标记的外源性核酸与细胞标本内的RNA 或DNA 通过二者特定的碱基互补，结合形成专一的核酸杂交分子，经放射自显影或碱性磷酸酶等显色方法显示其在胞浆内的颗粒。观察这些颗粒所在的位置，即可对所检测的特异性核苷酸序列进行细胞内定位。

核酸原位杂交技术在发育学、遗传学、微生物学、病毒学及肿瘤学等领域的研究中有着广泛的应用。

核酸原位杂交的基本过程包括：

1）固定：最常用的固定液为多聚甲醛，其次为戊二醛。固定不仅能保存细胞形态和使RNA 固定于原位，也使探针能最大限度地通过细胞浆基质。

2）蛋白酶K 处理：主要目的是去除部分蛋白质，使探针能更多地通过细胞膜。蛋白酶K 的浓度应适宜，过低达不到预期目的；过高则破坏细胞形态，并使样本易从玻片上脱落下来。蛋白酶处理的时间和温度也应适中。一般蛋白酶K 的浓度为10～40μg/ml，处理时间为15～40min。

3）杂交：加入含有标记探针的杂交液，42℃ 杂交12～24h。探针的浓度不宜过高，否则会导致本底增加。

4）杂交后处理：主要用不同浓度的SSC 进行漂洗，以充分去除未结合的探针。漂洗一定要充分、彻底，以降低本底，可通过延长洗涤时间和提高洗涤温度来达到目的。

5）杂交信号显示：生物素标记探针用碱性磷酸酶法显示。显示信号过程应避光进行。

3. 其他常用研究方法及新的研究技术

（1）PCR-SSCP 技术　聚合酶链反应-单链构象多态（PCR-single strand conformational polymorphism，PCR-SSCP）分析是一种在PCR 技术的基础上发展起来的DNA 单链凝胶电泳技术。其基本原理是根据不同构象的等长DNA 单链在中性聚丙烯酰胺凝胶中的电泳迁移率的变化来检测基因的变异，具有简便、快速、敏感和经济等特点，可用于单个碱基置换、数个碱基缺失或插入等基因异常的检测，适用于大样本的筛查。现已广泛应用于癌基因、抑癌基因突变的检测、DNA 多态性、复等位基因、遗传病的致病因素分析和基因诊断以及基因制图等领域。

凝胶电泳是检测和分离DNA 片段的有效手段。在不含变性剂的中性聚丙烯酰胺凝胶中电泳时，DNA 单链的迁移率除与DNA 单链的长度有关外，更主要的是取决于DNA 单链所形成的构象。在非变性条件下，DNA 单链可自身折叠形成具有一定空间结构的构象。这种构象由DNA 单链中的碱基顺序决定，其稳定性取决于分子内部局部的相互作用（主要是氢键的作用）。相同长度的单链DNA 因其组成的碱基顺序不同，甚至单个碱基不同，所形成的构象就会不同。由于聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）具有极高的解析和分辨力，构象不同的DNA 单链在中性聚丙烯酰胺凝胶中电泳时，电迁移率会不同。把DNA 或RNA 在经PCR 扩增后，对其产物进行变性处理，单链产物经中性聚丙烯酰胺凝胶电泳，靶DNA 或RNA 中如含有单个碱基置换、数个碱基插入或缺失等改变时，由于构象变化而导致的迁移率变化就会出现泳动带变位，从而可检测出含有基因改变的DNA 或RNA 片段。凝胶电泳结果的观察可通过放射自显影（用于放射性核素标记的PCR 扩增）、溴化乙

啶(EB)染色和银染色(用于非放射性核素标记的PCR扩增)。

(2) 限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphisms, RFLP)　是指当个体的DNA用限制性内切酶切割时所得到的与正常相比长度有改变的基因片段。由于限制性内切酶DNA分子上有特定的识别位点,所以可以通过观察DNA被限制性内切酶水解后的片段长度变化来检测基因及其邻近区域的结构。DNA分子由于碱基的缺失、插入、基因重排或单个碱基的改变而发生突变时,就有可能使酶解后产生的DNA片段长度发生改变。RFLP包括单碱基突变型和结构重排型两大类。单碱基突变型是由于在限制性内切酶识别位点上发生了单个碱基置换,使这一限制性位点丢失或获得而产生的多态性,也称点多态性(point polymorphisms)。结构重排是DNA内部发生较大的顺序变化,包括DNA顺序上(序列的缺失、重复和插入)发生突变而引起的多态性以及高变区(highly variable region)两种类型。高变区是由多个串联重复序列组成,一般位于基因的附近。在不同的个体中,高变区内所串联的重复拷贝数相差悬殊。因此,这一类型的RFLP是由于高变区串联重复序列的拷贝数不同所产生的,其突出特征是限制性内切酶识别位点本身的碱基没有发生改变,改变的只是它在基因组中的相对位置。

一个典型RFLP分析过程包括:①分离的DNA用一特异的限制性内切酶消化;②DNA片段在琼脂糖凝胶上电泳;③用Southern转移的方法转到硝酸纤维膜或尼龙膜上;④与标记的cDNA探针杂交;⑤通过放射自显影或其他方法检测所识别的基因片段。

RFLP是基因结构分析的一种常用方法,在遗传性疾病和基因诊断等方面具有很大的应用价值。

(3) Western免疫印迹　Western blot是将蛋白质通过高分辨的SDS聚丙烯酰胺电泳有效地分离成许多蛋白区带,分离后的蛋白带经电转移至某种固相支持体如硝酸纤维膜上,然后以抗体为探针与附着于固相支持体的靶蛋白产生特异性反应,从而对所要检测的蛋白质进行定性和半定量。该方法灵敏度高,特异性强,可测定1~5ng中等大小的蛋白,是目前蛋白表达水平检测方面广泛应用的方法之一。

(4) 免疫组化法　免疫组化(immunohistochemistry, IHC)是利用抗原抗体的特异性结合反应来检测和定位组织或细胞中某种化学物质的方法,具有敏感性、特异性较高,能将形态学改变与功能、代谢结合起来,直接在组织切片、细胞涂片或培养细胞爬片上定位一些蛋白质或多肽物质的存在,并可精确到亚细胞水平等特点。而且操作较简单,所需实验条件要求不高,一般实验室均可开展。如果将免疫组化染色与电子计算机图像分析系统或激光共聚焦显微技术结合起来,还可对被检物质进行定量分析。常用的免疫组化方法有:PAP法、APAAP法、LDP法、ABC法和LSAB法等,其中LSAB法和ABC法为最常用的方法。免疫组化染色技术现已成为医学基础研究和临床病理中应用最广泛的技术手段之一。

(5) 酶联吸附试验　酶联免疫吸附测定(ELISA)是酶免疫技术中最常用的方法,其基本原理是将抗原或抗体吸附于固相载体上(最常用的是96孔塑料板),然后加入酶桥联抗体或抗原进行特异性结合,通过洗涤除去所有未结合的抗体或抗原,再加入基质与桥联酶反应,产生颜色。所产生的颜色强度与标记抗体或抗原所结合的检测物含量直接相关。这是一种将固相吸附技术与酶联免疫技术结合的方法。依据检测目的的不同,ELISA可分为间接法、双抗体夹心法及竞争抑制法等。ELISA法不仅可以检测样本中的抗原或

抗体(包括蛋白、多肽及补体)成分,还可对被检样本中的上述物质进行定量,具有方便、迅速、灵敏度高、特异性强、无同位素污染等优点,因而该法广泛应用于生物学、医学等领域。

(6) mRNA 差异显示(mRNA differential display)技术[27] 高等生物的基因组中大约含有10^5个不同的基因。而在每个特定细胞中,只有约15%的基因表达。不同细胞有不同的基因表达,由此而决定着细胞的发育、分化、衰老、死亡等生命过程。因此,分析和比较不同细胞之间,特别是正常细胞和肿瘤细胞之间基因表达的差异,将为研究细胞的生命过程,分析基因的功能及探索肿瘤发生的分子生物学机制提供极为重要的信息。基于这一目的,1992 年Liang 等人首创了mRNA 差异显示技术。mRNA 差异显示技术的原理是建立在RT-PCR 和随机选择引物PCR(arbitrarily primer PCR)的基础上。从组织或培养细胞中抽提mRNA,用一系列下游的oligo dT 锚定引物(anchored primer)锚定于mRNA 的poly A 尾部,逆转录扩增cDNA 的第一链,再用一系列上游的随机选择引物(arbitrary primer),通过PCR 反应扩增长度不等的双链cDNA 片段,这些片段在PCR 扩增时已掺入了放射性标记的某种dNTP 底物。将这些片段变性,经聚丙烯酰胺测序凝胶电泳分离,并通过放射自显影,可找出细胞间mRNA 的差异,即基因表达的差异。从凝胶上可回收这些差异片段进行复性及再扩增,进而进行测序。通过这个方法也可制备cDNA 探针,经RNA 印迹分析验证后,用于从cDNA 文库中筛选目的基因。

mRNA 差异显示技术通过对多种锚定引物和随机选择引物的组合配对,几乎可以检测哺乳动物细胞中各种mRNA,是鉴定细胞间基因表达差异的有效工具,它具有许多技术上的优点,如操作简便、快速、灵敏度高、重复性好等,缺点是可能产生假阳性,现已有措施克服之。

(7) 基因表达连续分析(serial analysis of gene expression,SAGE)技术[28] SAGE 技术是一种同时定量分析细胞内几千种转录产物的崭新技术,其基本原理如下:从细胞每一转录产物中分离一小段(9～10bp)特异的序列标志(tag),它含有足够的信息,能特异鉴定某一转录产物。如果tag 位点中每个核苷酸随机分布,则短至 9bp 的序列能特异区分4^9=262 144种转录物。若将这些短的序列标志串联起来,组装在一个单一的克隆里,通过测定串联标志的序列,并与基因库中已知序列比较,则可以连续地对大量转录产物进行定性定量分析。这些串联标志之间还可进行定位和分界,以利于计算机阅读和连续通信处理。

SAGE 技术主要包括以下步骤:①双链cDNA 的合成;②限制酶酶切:常用Nla Ⅲ限制酶进行酶切;③ cDNA 3′末端分离;④标志(tag)序列的制备和分离;⑤两个标志序列的连接和扩增,经PCR 扩增可产生大量的ditag;⑥ ditag 的多级串联;⑦标志序列的核苷酸顺序测定及分析。由于每个tag 序列都是特异的,都代表一种转录产物。因此与基因库里的已知信息比较,一方面可以分析某种细胞中哪些基因表达,另一方面,也可发现一些未知的新基因。同时,基因的转录水平不同,逆转录产生的tag 数目也不同,计算机统计分析同一tag 的出现频率,可以定量分析基因的表达量。

(8) 生物芯片技术 生物芯片技术(biochip technique)是近年来才发展起来的生物医学高新技术系列,包括基因芯片、蛋白质芯片和组织芯片。

1) 基因芯片(gene chip):又称 DNA 芯片(DNA chip)或 DNA 微阵列(DNA microarray),是将大量靶基因或寡核苷酸片段有序地、高密度地排列在硅片、玻片、聚丙烯或尼龙膜等载体上,这就是基因芯片。基因芯片分析系统包括芯片列阵仪、激光扫描仪、

计算机及生物信息软件处理系统等。通过基因芯片，人们可以大规模、高质量地对成千上万个基因进行同时研究，解决了传统核酸印迹杂交技术操作复杂、自动化程度低、检测标本数量少、检测效率低等不足之处。而且通过设计不同的探针阵列和使用特定的分析方法，可使该项技术具有不同的应用价值。

2）组织芯片(tissue array)：又称组织微阵列(tissue microarrays)，是1998年才出现的一种新技术，它可将数十个至数百个小的组织片整齐地排列在某一载体(如载玻片)上，成为微缩组织切片，用于生物基因探针的筛选和抗体等生物制剂的鉴定，在科研中可单独应用或与基因芯片配套用于基因及其产物表达水平的分析和基因功能的研究，其特点是体积小、信息含量大，并可根据不同的实验需求进行组合，制成各种组织芯片，高效、快速和低消耗地进行各种原位组织学的研究和观察，并有较好的内对照及实验条件的一致性和可比性。

（9）激光扫描共聚焦显微镜　激光扫描共聚焦显微镜(laser scanning confocal microscope，LSCM)是近代生物医学图像分析仪器最重要的发展之一，它是将光学显微镜、激光扫描技术和计算机图像处理技术相结合而成的高新技术设备。样本可以是冰冻组织切片或培养细胞样本，通过间接免疫荧光染色和荧光原位杂交技术对标本进行处理，然后用LSCM进行观察。LSCM的主要功能有：①对活细胞、固定的细胞或组织进行无损伤的系列"光学切片"，因而被称为"细胞CT"或"显微CT"。②三维图像重建：借助"光学切片"和计算机三维重建软件，可获得真三维图像，并使三维图像在任意角度旋转来观察样本的外形、剖面和亚细胞结构的空间关系。③可对活细胞进行长时间观察。④可进行细胞内酸碱度及离子的定量测定。⑤荧光漂白恢复技术(fluorescence redistribution after photobleaching，FRAP)：它利用高强度脉冲式激光照射细胞的某一区域，造成该区域荧光分子的漂白，而该区周围的非漂白荧光分子将以一定速率向受照射区扩散，LSCM可直接对其扩散速率进行监测。FRAP可用于细胞间通讯、细胞骨架的构成、生物膜结构及大分子组装等的研究。⑥细胞间通讯的研究：LSCM通过测量细胞间缝隙连接介导的分子转移，观察细胞间通讯及其变化。⑦细胞膜流动性测定：可用于对细胞膜成分的分析、药物效应、作用位点和温度变化的研究。⑧光活化技术：通过改变探针分解的瞬间光波长和照射时间，可人为干预多种活性物质或其他化合物发挥作用的时间和空间。

4. 分子生物学实验方法在肺癌研究中的应用

（1）DNA结构异常的检测　DNA结构异常的检测可应用重组DNA技术、DNA印迹分析、限制性片段长度多态性(RFLP)分析、DNA序列测定以及PCR技术等，以鉴定DNA的结构改变或点突变等变化。用PCR技术也可直接检测肿瘤细胞克隆性基因重组。

（2）基因点突变的检测　点突变(point mutation)是指DNA某一特定位置上单个核苷酸的异常。这种单个核苷酸的变异可造成密码子改变，导致编码蛋白质的变异，成为具有致癌作用的癌蛋白。点突变是癌基因激活的重要机制之一，常由理化致癌因素作用于DNA而引起。点突变的常见形式有碱基替换、插入和缺失；而最常见的点突变是碱基替换。检测点突变的常用方法是PCR SSCP、RFLPS、直接DNA测序，另外可用Southern杂交法将提取的DNA酶切后，与含突变的核苷酸探针杂交。

PCR技术结合斑点杂交(dot-blot hybridization)或DNA单链构象多态性(SSCP)分

析可以快速检测DNA分子中的碱基突变。当用PCR-Dot blot检测ras基因的点突变时：第一步用与ras基因中易突变的第12、13、61位密码子侧翼互补的人工合成寡核苷酸作为引物，扩增靶序列；第二步将这些扩增的靶序列点到滤膜上，用一系列放射性标记的合成寡核苷酸探针进行杂交筛查，这些探针序列与第12、13、61密码子的所有可能的单碱基替换突变序列相关。杂交时，只有当探针与PCR产物完全配对时才可显示阳性斑点，这样可鉴别出ras基因的突变位置和类型。

（3）基因扩增的检测　基因扩增(gene amplification)是指结构性基因(DNA)拷贝数的增多，致产物过量表达而影响功能。常用的研究方法为Southern印迹杂交、斑点杂交。方法：提取DNA点至膜上，以标记的相应基因探针进行杂交；再以光密度仪测定杂交反应的强度并与正常进行比较。如用PCR方法进行基因扩增检测，则需设一对竞争性的对照引物，以扩增内参对照DNA。

（4）基因表达异常的检测　基因表达异常不仅仅是由染色体结构改变或基因突变所引起，转录和翻译水平的改变也是造成基因表达异常的重要原因。如nm23基因在低分化伴淋巴结转移的肿瘤中，其转录和翻译水平明显降低，而在高分化肿瘤中转录水平很高。因此，定量测定这些基因的转录和翻译水平的变化，对于肿瘤的诊断、临床分期及预后评价都有重要价值。

基因表达包括DNA转录为相应的mRNA的水平和蛋白质表达水平。mRNA表达异常的检测方法常用Northern印迹杂交、Northern斑点杂交和RT-PCR。后者亦需设一对竞争性的对照引物，以扩增内参对照DNA，常用的内对照物为β-肌动蛋白。

RNA印迹分析和RT PCR等方法常用于mRNA的定性鉴定；定量PCR法、mRNA差异显示技术等用于mRNA的定量测定；RT-PCR方法结合SSCP或DNA序列测定用于mRNA突变分析，以推测基因结构的改变。

（5）基因重排、缺失和多态性检测　某一基因片段因其核苷酸序列是一定的，因而被不同内切酶识别的位点也是一定的。当DNA被一种或几种内切酶消化后，电泳后可见长度不等的DNA片段，形成特定的带谱，这称为该基因的物理图谱。在此基础上如再以标记探针进行Southern印迹杂交，则不仅能提高灵敏度，而且根据杂交带位置的变异亦可推测基因片段的变异。当基因发生缺失、重排时，由于其核苷酸序列的变异，物理图谱也可能变异，通过电泳的带谱与正常的比较即可显示出来。基因的多态性也是由DNA酶解后的电泳带谱显示的。

（6）蛋白质表达水平的检测　常采用Western免疫印迹、免疫组化法、酶联免疫吸附测定(ELISA)等方法，其中免疫组化为最常用的方法。通过这些方法，可对被检测的蛋白质进行定性、半定量和定量研究。

第2节　肺癌标志物

什么是肿瘤标志物？肿瘤标志物(tumor marker)是指肿瘤组织和细胞由于癌基因、抑癌基因或其他肿瘤相关基因及其产物异常表达所产生的抗原和生物活性物质。这些物质可以是某种、某类或某些肿瘤所特有的，而在正常细胞中不产生；也可以同时存在于正常细胞中，但在肿瘤组织和细胞中的产生量大大超过正常细胞，可在肿瘤患者组织、体液及

排泄物中检出。它们的表达强度反映了肿瘤的发生发展过程及在此过程中肿瘤相关基因的激活或失活程度。此外，当患者的机体免疫系统对肿瘤细胞的生长产生免疫反应时，机体的正常细胞也可产生一些生物活性物质和因子。由于这些因子与肿瘤的发生发展有关，也可用于肿瘤诊断，因此也有人将之归类至肿瘤标志物的范畴。

肿瘤标志物的研究最早始于1848年发现的Bence Jones蛋白——一种用于诊断多发性骨髓瘤的标志物。此后有关肿瘤标志物的研究不断发展，新的肿瘤标志物不断被发现。1964～1965年发现甲胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)，开始了肿瘤标志物在临床上的广泛应用。自1975年创建淋巴细胞杂交瘤技术制备单克隆抗体以来，先后建立了一系列特异性较强的肿瘤标志物。1976年发现原癌基因，又使肿瘤标志物由蛋白水平提高至基因水平。1978年，由Helberman正式提出肿瘤标志物(tumor marker)这一概念，以后得到公认。肺癌标志物也从早期传统的CEA、CA19 9检测发展到CYFRA 21-1、NSE的应用，再到今天的K-ras基因、p53基因、端粒酶等基因标志的检测。肺癌基因标志物已成为肺癌标志物研究的热点。

一个理想的肿瘤标志物应尽可能多的具备以下特点：①特异性强：应主要由肿瘤细胞产生，在正常组织或良性疾病中不存在或含量很低。②敏感度高：在临床易于得到的肺癌患者的标本(如痰、血、胸水、尿液)及很小的标本(如内镜活检标本)中都存在，并易于检测到；且在血/尿等体液中的浓度能反映肿瘤的大小及进展情况，当肿瘤处于亚临床状态也能检测到。③在恶性肿瘤的发生发展过程中持续存在，从而能用于肿瘤的筛选。④应能与化疗疗效及预后密切相关。⑤在标本的处理过程中及标本保存的一定时间中不降解，能稳定且容易地检测到。⑥检测技术方面应简单方便，适于开展常规检查。

肿瘤标志物在肿瘤诊断、判断肿瘤预后和治疗效果，以及监测肿瘤复发和转移方面，均有较大的临床应用价值，故而受到广泛重视。虽然基础和临床研究取得不少进展，但迄今为止，尚无任何一个肿瘤标志物可完全满足上述条件，且现有的肿瘤标志物都不是对某种肿瘤特异性的。换句话说，亦即目前尚没有一种肿瘤标志物在临床上对包括肺癌在内的肿瘤具有确切的诊断意义。

由于用单克隆抗体技术和其他免疫学方法所发现和鉴定出来的抗原(如CEA，CYFRA21-1等)不仅存在于肿瘤细胞，在同种组织的正常细胞或其他组织来源的肿瘤细胞中也可存在，仅仅含量不同而已。故严格说来，这些肿瘤标志物只能称之为肿瘤相关抗原。肿瘤标志物除了肿瘤相关抗原外，还包括由肿瘤组织释放的酶类和激素类物质(如NSE，GST-π，血清胃泌素多肽激素等)。到目前为止，肿瘤标志物尚无统一的分类和命名。根据肿瘤标志物的来源与分布，有些学者将其分为五组：①原位性肿瘤相关标志物；②异位性肿瘤相关标志物；③胎盘和胎儿性肿瘤相关标志物；④病毒性肿瘤相关标志物；⑤癌基因、抗癌基因及其产物。这是在细胞癌变过程中，由致癌因素引起靶细胞基因表达异常和表达调控异常，从而导致蛋白合成紊乱、产生异常的酶和同工酶、胚胎性抗原和异位激素等。从现代基因研究的角度来看，上述前四组是肿瘤基因表型标志物，而第五组是肿瘤的基因标志物。

亦有学者将肿瘤标志物分为以下七类，其中前六类是肿瘤基因表型标志物，而第七类是肿瘤基因标记物。①癌胚性蛋白(oncofetal proteins)：如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen，CEA)。②结构性蛋白(structural proteins)：如细胞角蛋白19片段CYFRA 21-1、

组织多肽抗原（tissue polypeptide antigen，TPA）、组织多肽特异性抗原（tissue polypeptide special antigen，TPS）、鳞癌相关抗原（squamous cell carcinoma associated antigen，SCC Ag）等。③糖类抗原（carbohydrate antigens，CA）：如 CA19-9，CA125，CA242 等。④膜抗原（membrane antigens）：如神经细胞黏附分子（neural cell adhesion molecule，NCAM）、白细胞分化抗原CD44 等。⑤激素（hormones）：如人绒毛膜促性腺激素hCG、血清胃泌素多肽激素等。⑥酶（enzymes）：如神经元特异性烯醇化酶（NSE）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、谷胱甘肽-S-转移酶（glutathion-S-transferase，GSTs）。⑦癌基因（oncogens）、抑癌基因（tumor suppressor genes）、癌相关基因（tumor-related genes）及其产物，包括：癌基因：myc 基因家族，ras 基因，c erb B2，bcl-2 等；抑癌基因：p53，Rb，p16，FHIT 等；端粒酶（telomerase）；耐药基因（drug resistant genes）：如多药耐药基因-1（multidrug resistant gene-1，MDR-1）、多药耐药相关蛋白基因（multidrug resistant associated protein genes，MRP）；血管形成及转移相关基因（angiogenesis and metastasis associated gene）：如血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、碱性成纤维细胞生成因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）、转移抑制基因（metastasis inhibition gene）、nm23、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）及其抑制剂（TIMP）等。

本节将对重要的肺癌标志物作简单的介绍。

一、肺癌的基因标志物

所有细胞都是由基因相同的细胞衍化而来，一旦细胞癌变，癌细胞的特征即可传给子代细胞。所以，一般认为癌变的基础是基因的异常改变。细胞的癌变是一个多因素、多基因、多步骤的复杂渐进演化过程，其中癌基因的激活和抑癌基因的失活是最常见的基因异常。

迄今为止，经证明与肺癌发生有关的基因很多，包括：①ras 基因：与肺癌相关的主要是K-ras 基因，且与吸烟之间有明显的相关性。主要表现为点突变，最常见的突变位点为第12 位密码子，几乎均见于肺腺癌，而在SCLC 未能检出ras 基因突变。②myc 基因家族：主要表现为扩增。在不同组织学类型的肺癌中，有不同的myc 基因扩增。如肺鳞癌主要为c-myc 基因的扩增；而L myc 基因扩增则主要发生于SCLC，在SCLC 细胞株及一些伴有神经内分泌功能异常的患者，亦常有c-myc 的扩增。③c erb B：又称neu 或HER-2 基因，主要表现为过表达，p185neu 在所有类型的NSCLC 中均可检测到，其表达率为30%～60%，其中以腺癌的阳性率最高，为 30%～38%，鳞癌次之，为 20%～30%，大细胞肺癌则偶见。④bcl-2：bcl 2 的表达与SCLC 细胞凋亡的抑制有关，且与肿瘤大小呈正相关。⑤抑癌基因p53：肺癌中p53 基因突变主要为点突变，另有少量的缺失和插入失活。肺癌中的p53 突变以G：C-T：A 互换发生频繁，其他器官的肿瘤则很少出现G：C-T：A 置换，这可能与香烟的主要致癌物苯并芘能够引起DNA 分子发生G：C-T：A 的置换有关，说明吸烟与p53 基因突变存在明显的相关性。p53 基因的突变率在SCLC 中最高，可达 60%～88%；而在NSCLC 中以鳞癌较高（约为64%），腺癌较低（51%）。⑥p16：p16 基因失活的主要机制是基因的纯合性缺失。在肺癌中，p16 基因的纯合性缺失以及 p16 蛋白表达缺失常见于

NSCLC细胞株及NSCLC原发瘤，而在SCLC细胞株及SCLC原发瘤中少见，提示p16基因的失活在NSCLC形成中可能起着重要作用。除纯合性缺失外，5′ CpG岛异常甲基化也是p16失活的一个重要机制。此外，p16基因在NSCLC中亦存在着不同频率的基因突变，包括点突变、错义突变、无义突变和移码突变。⑦Rb基因：Rb基因的功能丧失是SCLC的一个典型特点，90%的患者可检测到Rb基因的异常；而NSCLC中也有30%的患者Rb基因异常。Rb基因异常表现为杂合性丢失（有时为纯合性丢失）、点突变等；而且Rb mRNA分子在SCLC中常常呈现表达缺失（约占70%）。⑧FHIT基因：FHIT基因定位于染色体3p14.2，含10个外显子，其mRNA为4.0 kb。迄今为止的研究没有发现FHIT基因的点突变，它的异常主要表现为一个或数个外显子的缺失，其中最常见的为外显子4和外显子5～8的缺失。FHIT基因异常多见于SCLC。在肺癌细胞系中，80%的SCLC和42%的NSCLC有FHIT的RNA转录异常；76%SCLC和NSCLC存在FHIT等位基因缺失。

广义的肺癌基因标志还应包括与肺癌转移有关的基因标志nm23、端粒酶、耐药基因MDR、血管形成相关基因VEGF等。

二、肺癌的基因表型标志物

（一）癌胚抗原

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen，CEA)是1965年由Gold等首先发现的一种结构复杂的酸性糖蛋白，分子量约1.8×10^5Da。它除了含有癌特异性抗原决定簇外，还存在着多种与健康人体内的非特异性抗原(如NAC、NAC-2)相一致的共同抗原决定簇。正常人的大肠黏膜及血清中仅有少量CEA出现。CEA虽然首先发现于大肠癌，但无器官特异性。它存在于几乎所有的消化道肿瘤组织中，包括结直肠癌、胃癌、胆管癌。此外，肺癌、胰腺癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌等癌细胞都能产生并分泌CEA进入局部体液及血循环。因此，上述癌症患者的血清及各种体液（如胸水、腹水、消化液）中常出现CEA的异常升高。例如，肺癌患者中约有60%～70%的人的血清中CEA水平升高，其中主要为肺腺癌。近10年的许多研究表明，CEA可作为肺癌诊断及鉴别诊断、估计患者预后、临床治疗效果评价及肿瘤复发监测的指标。CEA在肺腺癌中的表达阳性率可达50%。临床Ⅲ期患者血清CEA水平要比临床Ⅰ、Ⅱ期者高。肺癌原发灶经手术切除后，患者血清CEA水平应降至正常，否则提示体内可能有残留病灶。当肺癌复发或有远处转移时，则血清中CEA水平又再升高。此外，CEA水平与肺癌患者的预后有较好的相关性。Khailenko等认为，治疗后若患者血清CEA浓度$<10\mu g/L$，则提示预后较好。故CEA对肺癌的疗效判断、病情发展监测和预后评估是一个较好的肿瘤标志物，但特异性及灵敏度不高，对肿瘤早期诊断作用不明显，其假阴性率、假阳性率也较高。采用单克隆技术而取得高纯度CEA单克隆抗体（简称单抗）仅对CEA有特异性反应，对NCA、NCA-2无交叉反应，故假阳性较少。单抗与多抗是两种不同的抗体，检测的是不同的CEA分子群，对肺癌患者均具有特异性，但单抗的特异性更高。如以多抗法测定肺癌患者血清CEA时，不同病理类型之间的阳性率以腺癌最高，依次为小细胞癌、鳞癌，但其间无统计学差异。而用单抗法测定血清CEA时，肺癌的病理类型之间可有显著的统计学差异。

（二）神经元特异性烯醇化酶及神经细胞黏附分子[30~33]

1. 神经元特异性烯醇化酶

糖酵解酶系中的烯醇化酶由三个亚单位α、β、γ中的两个组成。其中αγ和γγ同工酶存在于神经组织中(也可存在于神经内分泌组织及其来源的肿瘤组织中)，故被称之为神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)。临床医学研究表明，NSE是一种很有临床应用价值的肿瘤标志物。

SCLC约占肺癌的25%左右，是一种未分化、恶性程度高、病因学复杂的特殊癌瘤。然而，SCLC与其他肺肿瘤不同的是对化疗和放射治疗敏感，因此早期诊治就显得十分重要。近年来，SCLC及其他肺癌的分子生物学和临床基础研究取得了许多令人鼓舞的进展。1982年Carney等人首先报告，SCLC的大多数患者显示血清NSE活性明显增高。其后，许多研究者也相继证明，NSE对于SCLC的诊断是一个具有高特异性和高灵敏性的肿瘤标志物。同时也是SCLC和NSCLC鉴别诊断的一个首选标志物。

NSE不但可以作为肺癌的肿瘤标志物，用于小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)的鉴别诊断；也可利用NSE在患者血清中浓度的变化，作为监测小细胞肺癌患者的病情发展、疗效评价和预测复发的指标。NSE的临床应用价值还在于可用于估计肿瘤扩散，以及进行肺癌的病理组织学分型。由于NSE是细胞内酶，因此患者血清中的NSE水平能反映肿瘤化疗后细胞变化和死亡的情况。研究表明，NSE水平与肿块大小呈正相关。绝大多数患者经化疗或合并放疗后，肿瘤缩小，NSE明显降低。若肿瘤处于进展期或复发时，则NSE血清水平上升。倘若NSE在治疗过程中不降低，则临床上肿瘤的治疗效果亦不理想。Johnson等人发现，当SCLC复发时，NSE的血清浓度已出现再次升高，而此时X线胸透并无肿瘤可见。换句话说，血清中NSE的升高通常要比临床确定复发早4～12周。但也有少数病例复发时，NSE并不升高，其原因可能是：①复发的肿瘤细胞不分泌NSE；②不能把NSE释放到血液中去；③复发的肿瘤组织学类型发生改变，由原来的SCLC转化为NSCLC。即使如此，NSE仍是目前用于SCLC和NSCLC鉴别诊断，监测肿瘤的治疗反应、病情转归和复发的最为有用的血清学标志物之一。

其他可用于SCLC诊断的标志物有嗜铬粒素A(CgA)和突触素(synaptophysin)。二者均被证明对神经内分泌肿瘤，包括SCLC具有特异性。但实际上它们的特异性和敏感性均不够高。如CgA虽有助于诊断，但其对类癌比较敏感，而对不典型类癌及SCLC则否。这是因为CgA像其他标志物一样，随着肿瘤恶性程度的增高，其表达强度会逐渐降低或消失。应用原位杂交技术，通过探针检测RNA可提高这些标志物的敏感性。

2. 神经细胞黏附分子

神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)是膜结合黏蛋白的一个家族成员，这种糖蛋白可以是完整的膜蛋白，也可以通过与磷脂连接后同浆膜发生联系。NCAM可以从细胞表面释放入血而成为可溶形式，在神经细胞或肌细胞培养基里及不同的体液中均可发现它的这种可溶形式。

NCAM是一种具有极大的潜在应用价值的肿瘤标志物，这在新近的研究中已得到证

明。由于CgA 在肺不典型类癌、大细胞神经内分泌癌及SCLC 中表达下降，而NCAM 在这些癌中则表达上调，因而使其成为对肺恶性神经内分泌肿瘤的一个非常有价值的标志物。对肺癌患者血清的检测结果表明，SCLC 患者血中NCAM 浓度升高与NSE 浓度呈正相关。而且NCAM 升高者比同期NSE 升高者更多(前者为51%，后者为34%)。换句话说，在对SCLC 的诊断中，NCAM 较之NSE 更敏感，特异性也更强。NCAM 对SCLC 的诊断、预后估计和疗效监测亦有一定意义。跟踪监测SCLC 患者的NCAM 水平，治疗有效时，NCAM 降至正常，而肿瘤复发时，其水平又再升高。需要指出的是，NCAM 并非肺神经内分泌肿瘤的特异性标志物，而是在全身各处的神经内分泌肿瘤中均有表达。

(三) 细胞角蛋白[34~37]

细胞角蛋白(cytokeratin)是一种分子量为4.0×10^4～8.0×10^4的细胞结构蛋白。根据其分子量和双向二维电泳中等电点的不同，可将其分为20 种不同类型，由正常上皮表达。上皮细胞来源的肿瘤，包括各种类型的原发性支气管肺癌，亦可过度表达这种蛋白。细胞角蛋白19 片段(CYFRA 21-1)、组织多肽抗原(TPA)、组织多肽特异性抗原(TPS)都是细胞角蛋白的标记物。

1. CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 是一种新的细胞骨架标志，为细胞角蛋白19 的水溶性片段，其分子量为4.0×10^4Da，在多种正常上皮细胞及癌细胞胞浆内均有表达，当细胞溶解和死亡时，以溶解片段的形式释放至血清内。由于可用两种单克隆抗体KS 19.1 和BM 19.21 检测到，因而命名为CYFRA 21-1。它在肺癌中含量尤其丰富，是最好的肺癌标志物之一。研究显示，肺癌患者，尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)患者的血清及胸水中CYFRA 21-1 浓度升高，与肺癌的分期呈正相关。从组织学的角度来看，它对鳞癌的检测灵敏度最高，可达76%，其次为腺癌(30%～50%)，而小细胞肺癌则最低(仅为42.1%)。CYFRA 21-1 对鳞癌的敏感性显著高于鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)，因此在肺鳞癌的检测中CYFRA 21-1 被定为首选标志物，可替代SCC Ag。而对腺癌的敏感性与CEA 几乎相等。与CEA 联合应用检测NSCLC，其敏感性及特异性可达70%以上。CYFRA 21-1 不仅是肺鳞癌诊断中的最佳标志物，而且CYFRA 21-1 与放疗、化疗及其临床反应有良好的相关性，能用于监测肺癌病情，预测疗效。研究表明，对化疗有效的患者血清CYFRA 21-1 的水平明显降低，肺癌手术后其血清浓度也降低。肺癌的生存期与CYFRA 21-1 的水平密切相关，血清高水平的CYFRA 21-1 提示预后不良。此外，Bates 等的研究结果还表明，与CEA、NSE、TPS、TPA 相比较，CYFRA 21-1 是区别肺部良、恶性疾病的最有效的标志物。

总之，CYFRA 21-1 是目前研究非常活跃、也较成熟的一种肺癌标记物，尤其适用于NSCLC，特别是鳞癌。它能够辅助诊断、监测病情进展及治疗效果，并能提示预后。

2. 组织多肽抗原

组织多肽抗原(tissue polypeptide antigen，TPA)为细胞角蛋白8、18、19 片段的一部分，于1957 年由Bjorklund 等人在寻找肿瘤共同抗原时从人癌组织匀浆中抽提而得。TPA 存在于人癌组织匀浆的不溶性组分中，为一种不含糖链和脂质的单链多肽。SDS 凝胶电

泳可将其分离成分子量在$1.7\times10^4\sim4.3\times10^4$范围的三个亚单位B1、B2、C，其结构与细胞角蛋白具有很高的同源性。TPA分子上存在有角蛋白样位点，因而可与抗角蛋白抗体发生交叉反应。它存在于He La、Detroit-6、HepG2等多种癌细胞株的培养上清液、上皮性恶性肿瘤组织和胎盘中，也存在于输尿管上皮和胆管上皮中。因其在细胞周期的S期和M期合成，它的表达强度与细胞的增生活性呈正相关，当细胞处于增殖分化时浓度高，因此其浓度可反映肿瘤细胞的增殖分化程度及肿瘤侵犯程度。肺癌和消化道肿瘤患者的血清TPA水平常上升，而白血病和肉瘤类非上皮性恶性肿瘤患者的血清TPA水平则少见升高。TPA的血清水平与疗效及临床分期密切相关，随TNM分期进展其水平增加；跟踪监测肺癌患者血清TPA，发现它能预示肿瘤有无复发。未经治疗的肺癌患者血中TPA水平与原发肿瘤、淋巴结转移及远处转移程度有一定相关性。TPA浓度高于130U/L者生存期短，平均生存期仅为5.5个月。

3. 鳞癌相关抗原

鳞癌相关抗原(squamous cell carcinoma associated antigen，SCC-Ag)是由Koto等于1977年从子宫组织中提取的一种分子量为4.5×10^4Da的糖蛋白，是宫颈癌相关抗原TA-4的亚组分，与TA-4有交叉抗原性。近年来，通过临床和实验证实SCC-Ag是特异性较高的鳞癌标志物，它不但对宫颈癌，而且对多种鳞癌均有不同的特异性和敏感性。因其对鳞癌有较高的特异性，故对肺鳞癌的鉴别诊断有一定帮助。SCC-Ag的特点是血清半衰期很短，血中半衰期仅约20分钟。阳性患者术后几个小时，其血清SCC-Ag水平便可降至正常值以下(正常值<1.5mg/L)。鳞状细胞癌复发时，常可见到血清SCC-Ag水平的“反跳”现象，故SCC-Ag可作为鳞状细胞癌复发的监测指标。与CEA联合应用可提高对肺癌检测的敏感性。SCC-Ag还与肿瘤的淋巴结转移及临床分期相关。检测NSCLC肿瘤组织中的SCC-Ag水平可提示预后。

(四) 糖类抗原

糖类抗原(carbohydrate antigens，CA)[38]为一组肿瘤相关抗原，是细胞膜上的大分子糖蛋白。主要有CA19-9、CA50、CA125、CA242等。CA19-9在血清中以唾液黏蛋白的形式存在，分布于正常胎儿胰腺、胆囊、肝、肠和正常成人胰、胆管上皮，它与CA50是目前国外应用较多的胰腺相关抗原。一般认为CA19-9与肺癌的组织学类型有关，大细胞癌的阳性率可达50%。不过，因为CA19-9及CA50能与正常组织产生反应，特异性低，故较少作为肺癌的标记物。

CA125是由单克隆抗体OC125检测出的一种肿瘤抗原决定簇，正常支气管和子宫颈腺体有少量表达。CA125因在癌变的卵巢细胞膜上表达，并可释放到细胞间质中，已成为最重要的卵巢癌相关抗原，是卵巢癌诊断的可靠指标。CA125在肺癌上的应用主要是监测复发与估计预后。在SCLC中，CA125有60%的阳性率，且随临床病情进展而升高。Kimura等于1990年首先提出血清中CA125抗原水平可提示肺癌患者的预后。以后的临床研究发现，几乎所有血清CA125水平升高者均为晚期肺癌，其生存期较CA125水平正常者短；CA125明显升高者，复发的可能性也升高，而且治疗后的生存率及无瘤生存期显著降低。由于CA125在提示肺癌预后时，不依赖其他因素(年龄、性别、临床分期、体力状

况),可作为独立的预后因子,因而是一种比较好的肺癌标志物。

CA242是一种新的肿瘤糖类抗原,也是黏蛋白的相关标记物。据报道,CA242的表达与肿瘤组织学类型及转移有密切关系。肺鳞癌患者血清CA242水平显著低于非鳞癌(腺癌及大细胞癌)患者。CA242水平在有远处转移者高于无转移者。CA242的水平还与化疗的临床反应有关,有疗效的患者与对化疗无反应的患者相比,CA242水平显著降低。由于CA242敏感性低,故对NSCLC的诊断无意义,对估计预后的意义也不大。

(五) CD44[39]

CD44又称白细胞分化抗原,是细胞膜上接受细胞外基质糖基化、透明质酸化信息的受体,为一完整的膜糖蛋白,也是一种细胞黏附分子。CD44由19个外显子组成,其中9个外显子在所有CD44转录中固定表达;而另外10个外显子在转录时可随机拼接,故变异较大。CD44可作为检测NSCLC、肺鳞状细胞化生及Ⅱ型肺泡细胞的一种标记物。在正常组织中,CD44局限于气管基底细胞及肺泡巨噬细胞表面;静止的Ⅱ型肺泡细胞绝大多数CD44阴性。然而在肺鳞状化生及活化的Ⅱ型肺泡上皮细胞中则表现强CD44免疫反应。CD44在NSCLC的肿瘤组织中高度表达,在SCLC组织中表达极低或无表达;应用V-A-ras转染SCLC细胞株,使其具有NSCLC特性,结果当ras基因插入后,该细胞株CD44表达提高了40倍。这表明,CD44是NSCLC肿瘤组织、鳞状化生及Ⅱ型肺泡细胞表达的一种糖蛋白,可用于免疫组化手段检测。CD44在NSCLC特别是鳞癌中的高表达,使之可能成为一种新型的NSCLC肿瘤标记物,有利于NSCLC的组织分型,对其诊断有一定意义。同时,人们正深入研究CD44与肺癌浸润、转移及预后的关系。

(六) 表面活性蛋白[40,41]

表面活性蛋白(surfactant protein,SP)是第一个有应用前景的,且对肺为特异性的标志物,能够用于常规固定组织。人体内,只有肺泡细胞能产生这种表面活性物质,其功能为降低肺泡的表面张力。表面活性蛋白的特异性抗体已被用于肺腺癌、细支气管肺泡癌及乳头状肺腺癌的诊断中。同时也被用于原发性肺腺癌及肺内转移性腺癌的鉴别诊断。大细胞癌、SCLC及类癌可有少数阳性反应,但鳞状细胞癌一般为阴性。

抗表面活性蛋白抗体目前有多种,故研究结果各异。由于所有权等问题,现在最好的抗体尚未商品化,使其应用受到一定的限制。

(七) 甲状腺转录因子-1[42]

甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1,TTF-1)存在于Ⅱ型肺泡上皮细胞、甲状腺上皮细胞及发育中的脑组织中,参与介导肺泡特异性表面活性蛋白C的基因转录。在胚胎发育11周的肺组织中即可用免疫组化方法检测到TTF-1的存在,主要位于Ⅱ型肺泡上皮细胞。已有文献报道,TTF-1在原发性肺腺癌和SCLC中呈阳性反应,而在结肠癌和乳腺癌中为阴性。因而被认为是肺癌的标志物。它主要在肺腺癌和甲状腺癌中表达,而在鳞癌、间皮瘤及转移性腺癌中大多为阴性。与抗表面活性蛋白抗体相比较,TTF-1在原发性肺腺癌与转移性腺癌的鉴别诊断中的作用更胜一筹。

(八) 其　他

目前研究较多，且与肺癌有关的肿瘤标志物还有：

(1) 增殖细胞核抗原(PCNA)与Ki-67　二者均为细胞增殖的标志物。PCNA为DNA复制中的一种分子量为36kDa的核蛋白，它出现在细胞增生期。近年来，采用抗PCNA单克隆抗体PC10及Ki-67测定肺癌组织中PCNA的表达，发现其与肺癌的预后有一定的关系。PCNA及Ki 67的阳性率与肿瘤的临床分期、肿瘤的组织学类型及患者的预后均有较好的相关性，可作为估计肺癌患者预后的指标之一而应用于临床。

(2) 谷胱甘肽S转移酶π(GST-π)　目前一些研究显示，在NSCLC对烷化剂包括含铂类化合物产生耐药过程中，GST-π起重要作用。NSCLC患者血清中GST-π水平升高，其敏感性高于CEA、SCC及NSE。经化疗部分缓解者治疗前平均血清GST-π水平显著低于对化疗无效者。GST-π可作为检测NSCLC的肿瘤标记物，其治疗前血清浓度能作为预测对含铂联合化疗反应的一项参考指标。

(3) 血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase，LDH)　LDH的其正常值为≤193U/L，值升高意味着预后差。

(4) 血清胃泌素多肽激素(serum gastrin-polypeptide hormone，GPH)　在SCLC中表达最高。其意义在于可用于估计预后。患者术后如GPH恢复正常，则预后良好。

(5) 表皮生长因子EGF　与NSCLC相关，尤其是鳞状细胞癌，其表达增高提示淋巴结转移或病灶范围较大。

(6) 血管内皮细胞生长因子(VEGF)及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)　VEGF是一种特异性的、强烈的促血管内皮细胞生长的血管形成因子。近年的研究表明，VEGF与肺癌的发生、转移、化疗反应、生存期密切相关。对血清及瘤组织中VEGF表达水平的检测有助于预后判断，并具有一定的诊断价值。多数研究表明，VEGF是肺癌的一个独立预后判断因子。bFGF除能促进血管内皮细胞增殖外，还有促肿瘤细胞生长的自分泌的作用。肺癌患者血清中bFGF水平显著高于正常，且与肺癌的转移相关。因此，VEGF、bFGF血清水平有可能作为肺癌诊断学标记物。

三、肺癌基因标志物与基因表型标志物的关系

真核细胞的增殖、生长、分化都是通过细胞内特定基因组程序化调节的结果。如果在环境中各种理化致癌因素的作用下，细胞的基因发生突变、重排、插入、断裂、移位等遗传变化，致使正常细胞内的原癌基因激活或抑癌基因失活，其结果便是导致细胞癌变。一旦细胞癌变，癌细胞的特征即可传给子代细胞，而且能够长期维持和存在。所以，一般认为癌变的基础是基因的异常改变。

细胞内基因发生改变后，必然会导致基因表达和调控的异常，其结果表现为：蛋白质合成紊乱或产生异常蛋白(如p21蛋白，突变型p53蛋白)；胚胎蛋白(如CEA)重新出现；异位蛋白及激素(如hCG)产生；多种抗原物质(CYFRA 21-1，TPA等)异常增加等。这些都是肺癌的基因表型标志物。

肿瘤的发生是一个多基因、多步骤、多因素的过程，在细胞癌变的过程中，基因改变在

前，而基因表型标志物出现在后。一般说来，基因标志物能反映细胞处于癌变早期（启动阶段）的变化，且基因标志物特异性及灵敏性好，可以直接提供基因水平变异的信息，因而基因标志物可用于肿瘤的早期诊断。但基因标志物的检测需要从DNA、RNA 及蛋白三个水平来进行，检测方法较复杂，所需的实验条件要求较高，因此普及应用受到一定的限制。在目前条件下，基因标志物只是基因表型标志物的补充。基因表型标志物一般出现较晚，在常规方法能够检测到肿瘤的基因表型标志物时，意味着细胞已发生转化或到了临床进展期。因而基因表型标志物一般作为临床诊断与鉴别诊断、判断疗效、检测复发及估计预后的指标，而不能用于早期诊断。虽然基因表型标志物在特异性及敏感性方面均较基因标志物差，但其检测方法较简单，易于普及开展，是目前临床上较为广泛应用的主要的肿瘤诊断与鉴别诊断，以及肿瘤普查的手段和工具，其作用是基因标志物所不能替代的。将肿瘤基因标志物及基因表型标志物有机而恰当的联合应用，可达到全面、正确评价肿瘤发生、发展，早期诊断及提高治疗效果的目的。

四、肺癌中端粒、端粒酶异常及其临床意义

端粒（telomere）是真核生物染色体线性DNA 分子末端的特殊结构，对维持染色体稳定性和DNA 完整复制具有重要作用。端粒是由丰富的蛋白质和重复的简单序列DNA 所构成，人类染色体端粒序列主要由5′-TTAGGG-3′片段重复构成。构成端粒序列的两条链中一条富含G，另一条富含C。富含G 的那条链5′→3′指向染色体末端，且此链比富含C 的链在其 3′末端尾处可多出 12～16 个核苷酸的长度。人生殖细胞中的端粒长度约为12～15kb，它能使染色体稳定，防止它们之间彼此相互结合，并能使染色体的 DNA 分子在没有丢失成分的前提下完成复制。恶性肿瘤形成时，端粒序列以缩短为主要特征，当这种缩短达到一定程度时即造成染色体不稳定，或激活启动癌基因而引发肿瘤。20 世纪 90 年代以来，端粒分子生物学研究发现，在肺癌、结肠癌、Wilms 瘤、乳腺癌等类型肿瘤中端粒序列长度均明显缩短。因此，端粒序列的缩短可能是导致肿瘤形成的一种分子水平上的原因，是肿瘤细胞的一种标志。

端粒酶（telomerase）于 1987 年由 Motin 等在宫颈癌细胞中首次发现，是由一条单链RNA 和一些蛋白质亚单位组成的核糖核蛋白复合物（ribonucleoprotein complex），其中的RNA 是端粒DNA 复制的模板，因此端粒酶在性质上是一种特殊的逆转录酶，催化真核生物染色体末端的复制。研究证明，在人体的发育和成长过程中，细胞的端粒酶活性是受严格、精细调控的。它出现在胚胎发育早期的各种组织细胞中，进入成年期后，大多数的体细胞中端粒酶活性消失。换句话说，在绝大多数正常细胞中检测不到端粒酶的活性（检出率仅 4%左右）。而在恶性肿瘤或肿瘤细胞株中，端粒酶的活性明显增高，检出率高达84%～95%，提示端粒酶活性与恶性肿瘤密切相关。

同其他肿瘤一样，端粒酶在肺癌中具有较高的阳性率检出率。Hiyama 等用 PCR TRAP 方法分析 136 例原发性肺癌组织及 68 例非癌组织中端粒酶的活性，发现癌组织的阳性率为 80.1%，非癌组织阳性率为 4.4%；11 例 SCLC 均呈高水平阳性。Albane 等用TRAP 法对 99 例 NSCLC 组织及其癌旁组织中的端粒酶活性进行检测，结果 99 例癌组织中84 例为阳性，癌旁组织无一例阳性。Yashima 等对205 例NSCLC 标本进行了检测，除典

型的类癌及坏死性鳞癌外，其余所有肿瘤细胞均显示端粒酶阳性。同时发现大量异常支气管上皮细胞中存在端粒酶活性，其中上皮非典型增生中端粒酶活性为70%，间变为82%，原位癌为100%，表明在肺癌发病过程中端粒酶活性持续存在，并随病变阶段不同而表达水平有进行性升高的趋势。这提示端粒酶的活性变化在肺癌的发生、发展中可能起关键作用。

总之，端粒酶是目前肿瘤分子标志研究的热点之一，端粒酶活性的改变是目前人类癌症最显著的标志。通过抑制端粒酶的表达，可使肿瘤细胞难以维持端粒片段长度，从而在经历有限次数的分裂增殖后进入程序化死亡。因此端粒酶可望成为肿瘤基因治疗的理想候选基因。通过抑制端粒酶的活性来达到有效地抑制肿瘤生长的目的，可能是一种理想的、特异性高，但不良反应小的根治癌症的方法。

（薛 玲）

参考文献

[1] Benfield JR, Schuller HM, Malkinson AM, et al Preclinical models of lung cancer. See: Kane MA, ed Biology of Lung Cancer. New York: Marcel Dekker, Inc. 1998. 247～283

[2] 张锦生 肿瘤的实验研究. 见:汤钊猷主编. 现代肿瘤学(第2版) 上海:上海医科大学出版社, 2000. 304～317

[3] Alvin M, Malkinson, Steven A, Belinsky. Animal models for studying lung cancer and evaluating novel interventionl strategies. See: Harver I. Pass, ed. Lung Cancer: Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 347～368

[4] Hammond WG, Benfield JR, Teplitz RL. Metastatic behaviour of canine lung carcinoma in autochothonous and xenotransplant hosts. Clin Exp Metastasis. 1991, 9(6): 567～577

[5] Stoner GD. Introduction to mouse lung tumorigenesis. Experimental Lung Research, 1998, 24: 375～383

[6] 魏泓. 免疫缺陷动物. 见:魏泓主编. 医学实验动物学. 成都:四川科学技术出版社, 1998. 416～427

[7] Hammond WG, Benfield JR. Hamster bronchial carcinogenesis induced by carcinogen-containing sustainde release implants placed endobronchialy: a clinically relevant model. J Cell Biochem, 1993, (Suppl 17 F): 104～117

[8] 吴秉铨, 孙毓恺, 郑杰, 等. 裸鼠体内建立的人类高转移癌系 中华肿瘤杂志, 1985, 7: 324～328

[9] Park JF, Sanders CL, Weller RE, et al. Comparative toxicology of inhaled $^{239}PuO_2$ in dogs and rats. Health Phys, 1989, 57: 31～42

[10] Yoichi Oghiso, et al. Differential dose reponses of pulmonary tumor types in the rats after inhalation of plutonium dioxidide aerosol. J Radiation Research, 1998, 39: 61～72

[11] Schüller HM, Becker KL, Witschi HP. An animal model for neuroendocrine lung cancer. Carcinogenesis, 1988, 9(2): 293～296

[12] Oie Herbert K, Gazdar Adi F. Initiation of cell cultures from lung tumor biopsies. See: Harver I. Pass, ed. Lung Cancer: Principles and Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 337～346

[13] 郭惠兰, 孙宏. 器官培养. 见:薛庆善主编. 体外培养的原理与技术. 北京:科学出版社, 2001. 267～329

[14] 文剑明. 肿瘤细胞的体外培养. 见:薛庆善主编. 体外培养的原理与技术. 北京:科学出版社, 2001. 737～742

[15] Tsao MS, Viallet J. Preclinical models of lung cancer cultured cells and organ culture. See: Kane MA, ed. Biology of Lung Cancer. New York: Marcel Dekker, Inc. 1998. 215～245

[16] Lechner JF, Haugen A, McClendon IA, Pettis EW Clonal growth of normal adult human bronchial epithelial cells in a serum-free medium. In Vitro, 1982, 18: 633～642

[17] Reddle R, Salghetti SE, Willey JC, Ohnuki Y, Gerwin BI, Lechner JF, Harris CC. Development of

tumorigenicity in simian virus 40:immortalized human bronchial epithelial cell lines. Cancer Res, 1993, 53 958~991

[18] Mareel M, Kint J, Meyvish C. Methods of study of the invasion of malignant C3H-mouse fibroblasts into embryonic chicken heart in vitro. Virchows Arch B Cell Path, 1979, 30:95~104

[19] 周宏远. 肺癌遗传学研究进展. 见:周清华主编. 肺癌基础研究与临床治疗进展. 北京:科学出版社, 1999 51~71

[20] Yunis JJ. The chromosomal basis of human neoplasia. Science, 1983, 221:227~236

[21] Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumor. Science, 1992, 258:818~821

[22] Newton CR, Graham A. PCR polymerase Chain Reaction. New York: BIOS Scientific Publishers, 1994

[23] Lawick JW, Siebert PD. Reverse transcriptase PCR. Ellis Horwood, 1995

[24] White BA. PCR cloning protocols: from molecular cloning to genetic engineering. see: Totoma NJ, ed. Methods in Molecular Biology(vol 67) New Jersey: Humana Press, 1997

[25] Lodish H, Baltimore D, Berk A, et al. Molecular Cell Biology. 3 rd. New York: Scientific American Books, 1995

[26] Sambrook J, Frisch EF, Maniatis. 金冬雁, 黎孟枫译. 分子克隆实验指南. 第2版. 北京:科学出版社, 1992

[27] Liang P, Pardee AB. Differential display of enkaryonic messenger RNA by means of the polymerase chain reaction. Science, 1992, 257:967~971

[28] Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, et al. Serial analysis of gene expression. Science, 1995, 270:484~487

[29] 何诚, 宋后燕. 分子生物学技术及其在肿瘤研究中的应用. 见:汤钊猷主编. 现代肿瘤学(第2版). 上海:上海医科大学出版社. 2000. 318~336

[30] Jin L, hemperly JJ, Lloyd RV. Expression of neural cell adhesion molecule in normal and neoplastic human neuroendocrine tissues. Am J Pathol, 1999, 138:961~969

[31] Fizazi K, Cojean I, Pignon JP, et al. Normal serum neuron specific enolase (NSE) value after the first cycle of chemotherapy: an early predictor of complete response and survival in patients with small cell lung carcinoma. Cancer, 1998, 82:1049~1055

[32] Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJ, et al. Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumor. Am J Surg Pathol, 1998, 22:1267~1276

[33] Sheppard MN. Specific markers for pulmonary tumors. Histopathology, 2000, 36:273~278

[34] Bates J, Rutherford ZR, Divilly M, et al. Clinical value of CYFRA 21-1 carcinoembryonic antigen, neurone-specific enolase, tissue polypeptide antigen in the diagnosis of lung cancer. Eur Respir J, 1997, 10:2535~2538

[35] Nisman B, Lafair J, Heching N, et al. Evaluation of tissue specific antigen, CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in non-small cell lung carcinoma: does the combined use of cytokeratin markers give any additional information? Cancer, 1998, 82:1850~1859

[36] Pujol JL, Cooper EH, Grenier J, et al. Clinical evaluation of serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in non-small cell lung cancer. Eur J Cancer, 1994, 30:1768~1774

[37] Sanchez J, Masa F, Cruz J, et al. Squamous cell carcinoma in the diagnosis and prognosis of lung cancer. Chest, 1994, 105:773~776

[38] Picardo AL, Diez M, Torres A, et al. Analysis of the prognostic significance of cytosolic determination of CA125 tumor-associated antigen, carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen in patients with non-small cell lung carcinoma. Cancer, 1996, 77:1066~1072

[39] Takikawa N, Segawa Y, Mandai K, et al. Serum CD44 levels in patients with non-small cell lung cancer and their relationship with clinicopathological features. Lung Cancer, 1997, 18:147~157

[40] Nicholson AG, McCormick CJ, Shimosato Y, et al. The value of PE 10, a monoclonal antibody against pulmonary surfactant, in distinguishing primary and metastatic lung tumors. Histopathology, 1995, 27:57~60

[41] Khoor A, Whitsett JA, Stahlman MT, et al. Utility of surfactant protein B precusor and thyroid transcription factor 1 in differentiating adenocarcinoma of the lung from malignant mesothelioma. Human Pathol, 1999, 30, 695～700

[42] Folpe AJ, Gown AM, Lamps LW, et al. Thyroid transcription factor 1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumor. Modern Pathol, 1999, 12:5～8

下　篇

临床篇

第6章　肺癌临床表现

第1节　症状和体征

肺癌由肿瘤形成到广泛转移而死亡为肺癌的发展全过程，一般需时数年。癌瘤直径到1cm时，可能被临床发现，但不一定有症状。肺癌出现症状时，则其全病程可能已走完了70%，剩余30%的时间为出现症状到患者死亡的时间。研究肺癌的症状学，实质上是研究比较晚期的肺癌，而不是研究早期肺癌。纵然如此，患者出现症状仍不一定立即就医。目前国内情况为出现症状到就诊的中位时间为3个月，就诊到确诊一般又再需1～2个月，有症状的肺癌已非早期，再延误治疗4～5个月，则能治愈的肺癌就为数不多了。

肺癌的发病极其隐渐，症状又多种多样，常表现为其他肺疾患而误诊。如患者因长期吸烟，而在所谓的"烟咳"掩盖下未能早期觉察。

肺癌症状的有无和轻重，以及出现的早晚，取决于肿瘤的类型、发生部位、发展阶段和有无并发症。中央型肺癌症状出现早且重；周围型肺癌症状出现晚且较轻，甚至无症状，常在体检时被发现。肺癌的症状可分为局部症状、全身症状、外侵或转移症状、肺外症状[1]。

一、局部症状

(1) 咳嗽　是最常见的初发症状，约占55%，患者在疾病的发展过程中几乎都要出现咳嗽。

肺癌的咳嗽可多种多样，与气管或支气管是部分或完全梗阻、有无溃疡和癌瘤的破坏程度有关。肿瘤位于气管或支气管的管腔内，或压迫呼吸道(包括转移淋巴结的压迫)，或癌瘤累及肺实质，或梗阻远端发生肺炎、支气管扩张或肺脓肿，胸膜、纵隔或骨性胸廓受累，皆可引起咳嗽。初期多为干咳，且常在用力之后，咳较轻，日久加重。较小支气管出现狭窄时，呼吸中可听到喘鸣音。气管或主支气管外有外在性压迫，可听到金属咳音——(铜音咳)。胸膜病变常为疼痛性干咳。上纵隔受累在平卧时可出现阵咳，且常为抽搐状。当患者的活动量加大而咳嗽加重。因此，对各种类型的咳嗽皆应考虑有无肺癌的可能。有时为偶然咳嗽，或只见于夜晚；有时持续咳，经久不愈。皆应深入检查。

(2) 咳痰、咯血　患者以咳痰为初发症状者约占15%。随病情进展，几乎全部患者皆会出现不同程度的咳痰。痰可稀可稠、可白可黄、可脓样或铁锈样，痰量多少不定。当肿物破溃，则痰中混有血液。肺癌患者的痰中带血极为常见。以咯血为初发症状者并不少见，约占30%。该症状发生率虽低于咳嗽，但意义较咳嗽更为重要。其特征表现为间断性或持

续性、反复少量的痰中带血，或少量咯血，偶因较大血管破溃导致难以控制的大咯血。

（3）胸痛　以胸痛为首发症状者约占25%左右。常表现为胸部不规则的隐痛或钝痛，其程度因人而异，经切除标本与病史对照研究，发现轻度胸痛并不一定提示肿瘤已侵犯胸膜。持续、尖锐剧烈、不易为药物所控制的胸痛，常提示已有广泛的胸膜或胸壁侵犯。肩部或胸背部持续性疼痛，常提示肺上叶内侧近纵隔部位有肿瘤外侵可能。

（4）胸闷、气急　约占10%的患者以此为首发症状，多见于中央型肺癌，特别是肺功能较差的病人。在肺癌晚期，纵隔淋巴结广泛转移，压迫气管隆突或主支气管时，出现气急，甚至窒息症状。大量胸腔积液时，压迫肺组织使纵隔严重移位，以及心包积液，也可出现胸闷、气急、呼吸困难，但抽液后症状可缓解。弥漫性细支气管肺泡癌和支气管播散性腺癌，使呼吸面积减少，气体弥散功能障碍，导致严重的通气与血流比例失常，引起气急逐渐加重并伴有发绀。

（5）喘鸣　因支气管部分梗阻造成狭窄，空气通过时即出现喘鸣声，患者自己能听到，声音较大时外人亦能听到。喘鸣常出现于天气改变之时，患者迎风急走或情绪紧张之时，亦可出现。喘鸣一般为间歇性。45岁以后，素无心脏病或过敏症，突然出现喘鸣，首先应当考虑是否有支气管肺癌[1]。

二、全身症状

（1）发热　以此为首发症状者占20%～30%。肺癌所致的发热原因有两种：一为炎性发热。中央型肺癌发展过程中，常先阻塞某一段或某一叶支气管开口，引起相应的肺叶或肺段的阻塞性炎症或肺不张而出现发热。但多在38℃左右，很少超过39℃，虽易为抗炎药物所控制，但常反复发作。周围型肺癌多在晚期因肿瘤压迫邻近肺组织引起炎症时发热。二为癌性发热。多是由于肿瘤坏死组织被机体吸收所致，此种发热抗炎药物治疗无效，激素类或吲哚类药物有一定疗效。

（2）消瘦和恶病质　病程晚期由于感染、疼痛所致的食欲减退，肿瘤生长和毒素引起机体消耗增加，从而造成本症。

三、肿瘤局部扩展引起的症状

（1）胸膜受侵和（或）转移　胸膜是肺癌常见的受侵和转移部位，包括直接侵犯和种植性转移。临床表现分为两种：一为仅有不同程度的胸痛，而无胸腔积液；二为胸腔积液的表现，症状的轻重和体征与胸腔积液量的多少有关。常见症状有呼吸困难、咳嗽和胸痛等；查体时可见肋间饱满、肋间增宽、呼吸音减低、语颤减低、叩实、纵隔移位等，其特点为：增长速度快、呈血性等。

（2）Horner 综合征（颈交感神经麻痹眼面综合征）　是由于颈上及第一胸交感神经节受累的表现，包括患侧眼球内陷、上睑下垂、下睑稍抬高、眼裂狭窄、瞳孔缩小、患侧颜面无汗和发红等。

（3）声嘶　左侧肺癌常因主动脉弓前下方淋巴结转移，侵犯左侧喉返神经造成左侧声带麻痹；或右侧锁骨上淋巴结转移，侵犯右侧喉返神经造成右侧声带麻痹。

(4) 上腔静脉综合征(cava superior vena syndrome)　是上腔静脉的部分或完全堵塞或无名静脉堵塞所致。此综合征约97%来自恶性肿瘤(86%为肺癌;7%为恶性淋巴瘤;7%为其他癌转移,如乳腺癌),3%来自良性病变(如胸骨后甲状腺肿、良性胸腺瘤、原发性上腔静脉血栓形成、心包缩窄、支气管囊肿)。

上腔静脉综合征常因肿瘤直接侵犯静脉(占68%)或静脉外部受压(占32%)所致。在肺癌引起此综合征中,鳞癌占31%、小细胞癌占34%、腺癌和细支气管肺泡癌占6%、大细胞癌占20%和未分类者占6%。

主要症状为气急、咳嗽、面肿和头痛,卧位时尤甚,也常述上肢和颈部水肿。其他症状依次为声哑、鼻塞、嗜睡、昏睡、健忘、头昏、吞咽困难、眩晕、胸痛和鼻衄。常见的体征表现为急性病容、气急,上肢和头颈部水肿,颈静脉怒张,皮肤见特殊的红色和青紫色毛细管扩张,尤以卧位时明显。奇静脉入口上方受压仅表现为头颈部水肿;奇静脉入口下方或奇静脉本身受压,则上臂、胸腔和腹壁静脉扩张,可能下腹壁及腹股沟的静脉亦受累,血流方向相反,即由上向下引流。此种侧支循环的形成主要依靠奇静脉、脊椎静脉、内乳静脉和胸壁侧静脉四条通道。奇静脉入口以下梗阻,则头颈和胸壁静脉回流必须经下腔静脉回心脏,始出现上述现象。

此外,可能在锁骨上窝查见肿大的淋巴结;患者有异常的精神状态,表现为神志淡漠和嗜睡;偶见视神经乳头水肿,皆因非特异性颅压升高所致;可能出现舌和喉头水肿;可能出现胸水(尤其是右侧)。晚期患者可出现昏迷,因大脑缺氧而终致死亡。

(5) Pancoast 综合征　又名 Pancoast 肿瘤、肺上沟瘤或肺尖肿瘤。Pancoast (1924)首先报告3例,命名为肺尖肿瘤。1932年,他改用肺上沟瘤来代替肺尖肿瘤,并详细描述了此综合征的表现。

肺尖发生的支气管癌且侵犯肺上沟部者,常为低度恶性的鳞癌,生长缓慢,晚期始出现转移。因其位于狭窄的胸腔入口处,故易于侵犯胸腔内筋膜的淋巴管,且直接侵犯臂丛下神经根、肋间神经、星状神经节、交感神经节链,以及邻近的肋骨和椎体,产生 Pancoast 综合征 Horner 综合征和严重疼痛及运动障碍。

症状主要来自肿瘤的部位。肺上沟及其邻近第1、2胸神经、第8颈神经根、交感神经节链和星状神经节。起初,肩部和肩胛骨内侧缘局限性疼痛,而后痛向上臂和肘的尺侧延伸(T_1受累),最后累及前臂的尺侧和手的小指与无名指(C_8分布区)。肿瘤累及交感链和星状神经节,则出现同侧Horner 综合征、同侧颜面无汗甚至同侧上肢无汗。疼痛为顽固性剧痛,可为烧灼样,且阵发性加重,时常难以忍受。疼痛的同时尚伴有皮肤感觉异常(针刺样)和不同程度的肌肉萎缩(以手部小肌肉为主,但上臂肌亦可受累)。严重者可出现神经麻痹,可分两型:①Klumpke-Dejerine 型,为C_8和T_1神经受累,表现为前臂和手部小肌肉的肌肉萎缩;②Erb-Duchenne 型,为$C_{5\sim6}$神经受累,因该神经根在第Ⅰ肋或锁骨与脊椎横突之间,临床表现为上臂肌肉萎缩,但不伴有手掌骨小肌萎缩。

肿瘤可累及第Ⅰ或第Ⅱ肋,或椎体,因而疼痛更为剧烈;椎管以及脊髓亦可受侵,而表现出脊髓肿瘤症状。锁骨上窝出现肿物(肺尖肿瘤本身或转移性淋巴结肿大)比较少见。

X线片有典型表现,肺尖部出现胸顶帽状增厚,但有时表现不明显,可误诊为正常。因患者有剧痛,故胸廓骨质X线片可见第Ⅰ、Ⅱ肋肋骨的溶骨性破坏,偶见相应胸椎的骨质破坏。

此综合征偶可合并上腔静脉综合征[2]。

（6）膈肌麻痹（phrenoparalysis） 为膈神经受累的表现，即呼吸中患侧膈肌出现反常运动（吸气时膈肌上升，呼气时膈肌下降）。

（7）吞咽困难（dysphagia） 癌侵犯或压迫食管可引起吞咽困难，尚可引起支气管食管瘘，导致肺部感染[3]。

四、肺外症状

（1）淋巴结转移 最常见的是纵隔淋巴结和锁骨上淋巴结，多在病灶同侧，少数可在对侧。如气管旁或隆突下淋巴结肿大可压迫气道，出现胸闷、气急甚至窒息。压迫食管可出现吞咽困难[4]。

（2）心脏受侵和转移 肿瘤累及心脏并不少见，尸检材料中约1/3的患者心脏受累，特别是中央型肺癌。肿瘤可通过直接蔓延侵及心脏，亦可经淋巴管逆行播散，阻塞心脏的引流淋巴管引起心包积液，发展较慢者可无症状，或仅有心前区、肋弓下或上腹部疼痛。发展较快者可有典型的心脏压塞（cardiac tamponade，心包填塞）症状，如气急、心悸、颈面部静脉怒张、心界扩大、心音低远、肝肿大、腹水等。

（3）肝转移 可表现为食欲减退、肝区疼痛，有时伴有恶心，血清γ-GT常增高，AKP呈进行性增高，查体时可发现肝脏肿大、质硬、结节感。小细胞肺癌好发胰腺转移，可出现胰腺炎症状或阻塞性黄疸。各种细胞类型的肺癌可转移到肝脏、胃肠道、肾上腺和腹膜后淋巴结，临床可无症状，常在查体时被发现。

（4）骨转移 肺癌骨转移的常见部位有肋骨、椎骨、髂骨、骶骨、股骨等；但以同侧肋骨和椎骨较多见。表现为局部疼痛并有定点压痛、叩痛。脊柱转移可压迫椎管导致其阻塞或压迫症状。关节受累可出现关节腔积液，穿刺可查到癌细胞。

（5）中枢神经系统症状 可分为以下几个方面：

1）脑、脑膜和脊髓转移：发生率约有10%，其症状可因转移部位不同而异。常见的症状为颅内压增高（intracranial hypertension）表现，如头痛、恶心、呕吐和精神状态的改变等；少见的症状有癫痫发作、脑神经受累、偏瘫、共济失调、失语和突然昏厥等。脑膜转移虽不如脑转移常见，但常发生于小细胞肺癌患者中，其症状与脑转移相似。

2）脑病和小脑皮质变性：脑病的主要表现为痴呆、精神病和器质性病变。小脑皮质变性表现为急性或亚急性肢体功能障碍，四肢行动困难、动作震颤、发音困难、眩晕等。有报道肿瘤切除后，上述症状可获缓解。

3）精神症状（mental symptom）：可能由于异位内分泌所致[5]。

（6）杵状指与肺性骨关节病 杵状指（achropachy）可发生于多种慢性肺疾患；但肺癌的杵状指有别于慢性肺功能不全的杵状指，其特点为常有疼痛，病情发展快，甲床周围常有红晕等，肺癌治愈后杵状指消失。

肺性骨关节病（pulmonary asteoarthropathy）可见于肺癌、肺脓肿、脓胸、肺结核等呼吸道疾病。自抗生素问世以来，肺性骨关节病继发于肺部炎症者已不多见，而主要为继发于恶性肿瘤，约90%继发于胸腔内恶性肿瘤，其中80%继发于肺癌。此症可为肺癌的初发症状，甚至在肺症状出现前几个月即出现。临床表现为大关节（如踝、膝、腕等）的深位灼

痛，夜晚尤甚，局部表现为非指压性的水肿。X线片表现为长骨远端的骨膜下新骨增生，在胫、腓、桡、尺诸骨比较明显。常合并杵状指(趾)。临床症状很像类风湿性关节炎，呈对称性游走性关节疼痛，可有压痛，常活动受限，甚至强直。用肾上腺皮质激素或非特异性抗感染药物可使症状暂时缓解，尤易延误诊断。此症多见于肺鳞癌，少见于小细胞癌。肺癌被切除后，症状可缓解；若肿瘤复发，症状可再现。有切断迷走神经而使症状缓解的报告[3]。

(7) 黑棘皮症(acanthosis nigricans)　系对称性皮肤病变，表现为皮肤角质增生和色素沉着，表皮肥厚，皮纹明显，常伴有皮肤瘙痒。好发部位为四肢屈面、腋窝、腹股沟、会阴、颈部和肚脐等处。黑棘皮症多发生在内脏癌显症之前或同时，且常见于胃癌和肺癌[4]。

(8) 肺外综合征　亦称为异位性激素综合征。

五、早期肺癌的症状

由出现第一个肺癌细胞开始到发展成直径1cm的癌团，一般需经过30代细胞分裂(30个倍增时间)。如一次倍增时间为60天，则需5年方能长到1cm大小；若倍增时间为100天，则需8年时间。根据Garland等的计算，肺鳞癌长到直径1cm时的中位时间为10.8年，腺癌则需18.6年[1]。

癌块直径在1cm以内时，临床很少出现症状，可称为隐性肺癌(occult lung cancer)阶段。如此种癌瘤位于肺周围区，在肺CT上可以查见。如其位于中心区，则可在支气管镜下查见。肺中央型的小癌瘤可出现症状，主要表现为轻度干咳、痰中带血、胸部隐痛、局部性喘鸣和笛音等，有时以四肢关节疼痛和发展较快的痛性杵状指为初发症状。凡有上述症状，且在数周内不消失者，皆应详细检查，慎重排除肺癌。

肺癌较易早期转移。只要肺癌的原发癌灶和转移癌灶的部位、大小和涉及的器官或组织不足以引起功能紊乱，就可以无症状。因此，无症状的肺癌不一定是早期。对无症状的肺癌，仍应全面、仔细体检，以最后确定是否为早期。

据统计(表6-1)，肺癌患者无任何症状者占5.9%，无呼吸系统自觉症状者占13.3%。经详细体检，胸部正侧位X线摄片(必要时做肺门、纵隔断层摄影，胸部CT或磁共振)、肝B超或CT、脑电图或脑CT检查，发现无症状或无呼吸系症状者各约半数已有转移，原发病灶直径可达2～7cm；相反，少数病例原发灶直径在1cm或更小时已有肺外转移，这些癌灶主要为低分化腺癌或小细胞癌。但也发现个别病例肺部癌灶直径为1.0cm，甚至2.5cm，经两年或七年以上密切随访观察，病灶大小无明显改变，经手术切除病理检查证实为细支气管肺泡癌或高分化腺癌[7]。

表6-1　135例肺癌确诊前主要临床症状及体征

症状和体征	确诊前		首发症状	
	例数	%	例数	%
咳嗽	100	74.1	52	38.5
咯血	78	57.8	17	12.6
胸背痛	69	51.1	22	16.3
纳差	48	35.6		

续表

症状和体征	确诊前		首发症状	
	例数	%	例数	%
发热	46	34.1	14	10.4
气短	44	32.6	2	1.5
乏力	44	32.6	5	3.7
胸闷	41	30.4	4	3.0
消瘦	38	28.1	4	3.0
头痛	7	5.2	2	1.5
声嘶	5	3.7	1	0.7
下肢或腰痛	4	3.0	2	1.5
吞咽困难	4	3.0	1	0.7
上肢痛或轻瘫	3	2.3		
皮下结节或肿块*	2	1.5		
病理骨折*	2	1.5		
语言障碍*	2	1.5		
脸颈浮肿	1	0.7	1	0.7
无症状	8	5.9		

*病人因此症状引起重视才入院诊治

六、肺癌伴随肺外综合征

癌细胞能释放具有内分泌功能的物质，引起相应的综合征，称为肺外综合征(extrapulmonary syndrome)。非内分泌组织发生的肿瘤，分泌某种激素，故名为“异位性分泌”。“异位性分泌”一名的缺点是无法区分其分泌功能是先天性还是后天性。此外，尚有副癌综合征、旁内分泌综合征(paraendocrine syndrome)、恶性综合征、癌性内分泌病(arcinous endocrinism)、瘤性内分泌样综合征、癌性激素生成等名称。其中“癌性激素生成”一名说明瘤细胞有能力合成激素，故为最合适的名称[1,4]。

瘤细胞能合成激素有以下事实的支持：①患者血中测知某种激素含量甚高，当其肿瘤被治愈(手术切除或放疗、化疗治愈)后，血中该激素量明显下降。此种情况常见于肺癌分泌的甲状旁腺素、催乳素、卵泡刺激素和黄体化的激素，肺类癌分泌的促肾上腺皮质激素等。此足以说明此种激素与癌瘤的关系密切。②在切除的肿瘤组织中证实有此种激素存在。例如，用特异性抗血清证实肺癌组织中有人绒毛膜促性腺激素，肺类癌组织中有促肾上腺皮质激素。③在试管内培养的肺癌细胞株，有的能分泌人绒毛膜促性腺激素，有的能分泌抗利尿激素。④若激素来自癌瘤，则切除内分泌器官(如垂体)，血中此种激素的含量并不下降。

小细胞肺癌、肺类癌的细胞浆内可见神经分泌颗粒，直径大多数为80～200nm。其颗粒含有5-羟色胺。多数病人血浆内血清素含量高，有的尚含有过量的促肾上腺皮质激素。

肺外综合征的发病率以临床出现症状的频率，或血中、瘤组织中测知激素的频率来计算。肺癌伴有激素症状的发病率难以确定，Rees(1975)估计约占10%，此种估计可能低于

实际情况。因某些激素[如降钙素(calcitonin)、后叶催产素(oxytocin)等]即使分泌量过多,亦无明显的临床表现;而另外一些激素(如抗利尿激素、甲状旁腺素等),可测其标记物(如血钾、钠或钙),而较易明确;有些激素(如促肾上腺皮质激素)有较明显的临床表现,但因个体差异而表现不一,给诊断造成一定困难[9,10]。

用免疫法测血浆或瘤组织浸出液,则发病率明显升高。如无库欣综合征表现的肺癌患者,93%血内可测知促肾上腺皮质激素,虽然患者激素含量很高,但因系大分子ACTH,故几乎无生物活性。

1. 异位性促肾上腺皮质激素综合征

肺癌伴发肾上腺皮质增生好发于40岁以上男性,而典型库欣综合征好发于20～40岁女性。

癌伴随促肾上腺皮质激素(ACTH)综合征患者中,60%为肺癌,5%为肺类癌。肺癌患者中约不足1%出现典型库欣综合征(Cushing syndrome),但肺癌患者的血中或瘤组织内用生化免疫法测定ACTH,几乎全部皆可测出。如以血中氢化可的松的含量作为综合征的指标,则仅约2%的患者显示24小时持续性氢化可的松升高。

由肺肿瘤提取的ACTH量差异甚大,比肾上腺皮质增生所分泌的ACTH高得多,但临床可无库欣综合征的表现。用生化免疫法测定ACTH,发现有许多种类,有些为大分子ACTH(很可能是ACTH的前身),有些为$\alpha^{1\sim39}$-促肾上腺皮质素(同于垂体前叶分泌的小ACTH),也有$\alpha^{2\sim38}$及$\alpha^{18\sim39}$-促肾上腺皮质素(此为动物垂体中叶分泌者,人类并不分泌),此有助于解释患者血中有大量ACTH,而临床不出现症状的矛盾。

肺癌患者异位分泌ACTH常与异位分泌MSH(黑色素细胞刺激素)或ADH(抗利尿激素)并存。过量分泌ACTH,经相当时间后可出现库欣综合征,但仅少数患者有典型体征,最常见的表现为踝及小腿水肿,因钠潴留而出现高血压,因缺钾而肌肉软弱无力,因大量氢化可的松分泌而出现肢体带肌病、高血糖症和尿糖,有时情绪改变而发展成明显的精神病。

诊断异位ACTH分泌综合征的关键是发现低血钾性碱中毒,因钾由粪尿中大量流失所致。正常人清晨6～8时血液氢化可的松量在10～25μg之间,而后逐渐下降,到下午6时降到10μg以下。库欣综合征患者白昼氢化可的松量不下降;肺癌患者氢化可的松量更高,白昼氢化可的松波动完全消失,而尿中游离氢化可的松及其代谢产物皆增高。

肿瘤如何调节其ACTH分泌,尚不清楚。应用大剂量外源性糖皮质醇(如地塞米松10mg),可有某种程度抑制ACTH分泌,因而降低氢化可的松的分泌。但对于癌性库欣综合征患者,氢化可的松分泌并不减少,因瘤性ACTH不受生理调节的控制,而瘤细胞膜的渗透性发生变化,使激素容易溢出。

肺癌患者血液中有大量氢化可的松时容易转移,故预后不良。有报告连续收治此种患者9例,自确诊后平均生存期不足1个月。原发癌应积极治疗,尽量减少肾上腺皮质的分泌功能。对姑息治疗的肺癌患者,可考虑切除双侧肾上腺,但多数患者不能耐受此种手术,可用内科肾上腺切除法代替。一般可用氨鲁米特[氨苯哌酮(aminoglutethimide,AG)],或AG与美替拉酮[甲吡酮(metopirone)]并用。前者为激素类抗肿瘤药中的芳香酶抑制剂;后者为固醇11β羟化酶的抑制剂,属于肾上腺皮质激素抑制药。此种药物治疗一般仅收短

期疗效，故在收效后仍以手术切除双侧肾上腺为好。

切除垂体的小鼠，其肺瘤浸出液中能测出一种肽，具有释放ACTH的活性，称促皮质素释放因子(corticotropin-releasing factor，CRF)。瘤组织能分泌CRF，故有些癌患者的肾上腺皮质增生，并非因肿瘤分泌ACTH，而是分泌CRF，再刺激垂体而释放ACTH。

2. 水过多和水中毒引起稀释性低钠血症

瘤组织或血液中用放射免疫法可测知精氨酸后叶加压素样物质，即升压素(vasopressin，VP)，又称为抗利尿激素(antidiuretic hormone，ADH)。抗利尿激素能控制肾排出水分。抗利尿激素过量可使细胞内外的水分潴留，全身水过多时可出现水中毒(water poisoning)症状，造成稀释性低钠血症。正常血钠为136～145mmol/L，低于此为低钠血症，低于120mmol/L 可出现水中毒症状。水中毒症状包括厌食、恶心、呕吐和脑水肿症状(困倦、嗜睡、易激动、视力模糊、头痛、精神异常、意识障碍、昏迷、惊厥以致死亡)。患者肾脏排水受限，但钠继续排出，造成尿钠增高和高渗透压尿，尿比重高于1.015。全身水容量增多，使血浆渗透压降低，但不出现缺钠性低钠血症造成的血管萎陷状态，而是血管膨隆，动脉压升高。同时伴有低肾素血症，但无低血压、脱水和尿毒症。肾与肾上腺皮质功能皆正常，给予水负荷(每千克体重给水15ml)后尿量仍少。

诊断此症的关键为稀释性低钠血症，因水过多而非缺钠所致。血浆中所有物质皆被稀释，但程度有所不同。有些物质因体内环境的需要而贮存到一定量，未感缺乏，如葡萄糖和钾；其他的物质(如钠、氯、尿素氮、肌酐等)的含量皆下降。血浆中氯化钠的下降必然造成血浆渗透压的下降，尿的渗透压增高。在肾功能良好的情况下，尿渗透压高于血浆，可推断为过量分泌抗利尿激素所致。尽管有低钠血症，但肾仍持续排钠，使血浆容量继续增多。患者的肾小球滤过率保持正常或高于正常；近端肾小管再吸收葡萄糖、氨基酸、钾和磷酸盐，以及钠的功能皆减弱。

3. 类癌综合征

前肠类癌(如肺类癌)的临床表现不同于中肠类癌(如小肠类癌)，因肺类癌分泌5-羟色胺酸(5-hydroxytryptophan，即5-HTP)和组胺(histamine)，而小肠类癌分泌5-羟色胺(5-hydroxytryptamine，即5-HT)，或血清素(serotonin)；另外的区别是肺类癌分泌的物质进入肺静脉而直接入心，造成左侧瓣膜病变(二尖瓣和主动脉瓣狭窄)，而胃肠道类癌出现肝转移时，其产物由肝静脉进入下腔静脉和右心，造成三尖瓣和肺动脉瓣的狭窄。小细胞肺癌患者偶见伴发类癌综合征者。

类癌综合征(carcinoid syndrome)的临床表现为潮红、腹泻、腹痛(abdominalgia)、哮喘、关节痛、消化性溃疡、心瓣膜病变、糙皮病样皮肤病等。

(1) 潮红　系组胺引起的血管扩张所致。潮红见于面、颈、前胸和身体其他部位，呈淡红至鲜红或青紫色，为阵发性发作，持续时间较长，可数小时至数十小时，常因情绪波动或饮酒而诱发。并伴有大量流泪和分泌过多唾液，使眼结合膜发红和唾液腺肥大。此外，尚伴有面部浮肿、眼眶周围水肿、面部纹理加深和粗厚、低血压、脉速和心悸。

(2) 腹泻　系因5-HT作用于平滑肌而引起腹泻、肠绞痛和吸收不良。腹泻形式不一，可一日1次暴发，或一日20余次水样泻。

(3) 腹痛　可因消化性溃疡、纤维性肠粘连而出现腹痛;亦可因5-HT引起肠蠕动的力量增大和加快而引起肠绞痛和腹泻,此时绞痛常与阵发性腹泻同时出现。

(4) 呼吸症状　表现为哮喘和呼吸困难。在潮红发作时常有过度通气现象,但患者多不自知。

(5) 心瓣膜病变　可表现为灶性或广泛性纤维组织增生,发生在心脏腔面的内弹力层,表面覆盖正常内皮细胞。气管或支气管类癌,其产生的物质进入左心,造成左心纤维化(二尖瓣和主动脉瓣狭窄和闭锁不全)。能引起纤维化的物质尚不明。心脏病的表现不一,多数在潮红发作、心搏出量加大时方能查出,表现为瓣膜的狭窄或闭锁不全。X线或心电图上无特殊表现。

4. 甲状旁腺素分泌过多综合征

甲状旁腺素(PTH)分泌过多综合征常见于原发性甲状旁腺功能亢进,比较少见于肾癌和肺癌(以鳞癌为主,其他类型少见)。异位性PTH分泌时,血钙和PTH皆高,血磷低,血氯低于100mmol/L,有不同程度的代谢性酸中毒。异位性高钙血症与一般高钙血症相似,但常无症状,在常规化验时无意间发现血钙升高。

5. 降钙素

正常情况下降钙素(calcitonin或thyrocalcitonin)是由甲状腺C细胞所分泌,也可由甲状腺髓样癌细胞所分泌,肺癌(未分化癌、鳞癌)亦有分泌者。降钙素能抑制骨释放钙的速率,故可降低血钙含量。

6. 甲状腺激素

肿瘤分泌甲状腺激素(TSH)而出现甲亢者罕见,偶见于小细胞肺癌。肺癌患者无甲亢的临床表现,但血液甲状腺素增高者占1%以上。

7. 促性腺激素

常与癌症伴发的促性腺激素(gonadotropins)为促绒毛膜激素和促黄体激素,而很少为促滤泡激素。常见于大细胞肺癌,偶见于小细胞肺癌。临床表现为男性患者有疼痛性乳腺增生。虽大剂量使用睾丸酮、黄体酮、雌激素和皮质激素,亦不能抑制促性腺激素的分泌,说明肿瘤能自动分泌促性腺激素。

8. 生长激素

各种类型肺癌和肺类癌能分泌人体生长激素(growth hormone, GH),但尚未证实能引起何种症状,可能其激素是粗质型,并无生物活性。过去曾断言生长激素是肺性骨关节肥大的原因,但血中或瘤内生长激素的含量与肺性骨关节肥大、疼痛性关节病和杵状指的严重程度之间并无任何联系。胃癌比肺癌能分泌更多的生长激素,但并不伴随增生性关节病。

此外,肺癌组织尚可产生胰岛素、胰岛素样物质、胰高血糖素、催乳素、红细胞生成素、肾素、胃泌素、肠抑肽和血管活性肠肽等。且肺癌和肺类癌绝大多数同时产生多种异位激素。

9. 非转移所致癌性神经肌综合征

半数在癌瘤确诊前数年即已出现神经肌综合征，常见癌瘤为肺癌(以小细胞癌为主)、卵巢癌和胃癌。Hiebow 收集148 例恶性肿瘤，死亡时86%有神经系统损害(其中90%为周围神经病)；多发性肌炎和皮肌炎伴随者占 10%～20%。Bohan 等(1975)报告皮肌炎中伴发癌瘤占 15%～34%，40 岁以上男性可达50%，50 岁以上男性可达 70%，而 50 岁以上女性仅为24%。发病机制不明，可能是一种自身免疫病(抗原抗体反应)。

病理检查发现神经纤维的轴索和髓鞘出现病变，髓鞘可呈节段性脱失，或仅髓鞘异常而轴索完好。有人报告感觉神经病的最初损害在脊神经节，而周围神经常无变化。有人报告肌肉活检发现原发性肌萎缩。

(1) 癌性周围神经病(carcinous perineurapathy)　临床表现为感觉神经病和感觉运动混合神经病两类。①感觉神经病。以感觉障碍为主，因深部感觉消失而出现严重的感觉性共济失调，腱反射降低或消失，且常为对称性。患者多为晚期癌症，在出现感觉障碍之后可有轻度肌无力。纯感觉神经病比较少见，但小细胞肺癌较其他癌多见。②感觉运动混合神经病。除感觉障碍外，尚有运动功能障碍。主要表现为在感觉障碍出现时伴肌无力、腱反射减低或消失、可有肌束震颤和肌萎缩。常为急性发病，多发生在重症患者的早期。此种混合神经病比感觉神经病多见。

(2) 癌性肌无力综合征(carcinous amyosthenia syndrome)　亦称类重症肌无力综合征，为神经末梢与肌组织连接处的病变。此综合征常为最早出现的临床表现，约半数见于肺癌(尤其是小细胞癌)。临床表现为近端肌群无力，如骨盆带和肩胛带肌群的容易疲劳、腱反射无力等，而眼肌及颅神经支配的肌群极少受累。肺癌在治愈后，上述综合征可自行消退。

(3) 癌性多发性肌炎(carcinous polymyositis)或皮肌炎(dermatomyositis)　女性多于男性；如排除乳腺癌和生殖器癌，则男性多见。除乳腺癌外，肺癌占第二位。肌病一般早于皮肤病变，且二者的出现皆早于其他的癌瘤征象。

我们曾有 1 例男性59 岁小细胞肺癌患者，患肌强直症半年，肌肉呈持续收缩状态，用奎宁治疗缓解，但死于肺癌。

10. 膜增生性肾小球肾炎

肺癌患者的膜增生性肾小球肾炎也是有免疫学意义的临床表现。表现为肾病综合征，即严重蛋白尿，使血浆白蛋白下降造成全身水肿，常伴有高胆固醇血症。肾活检显示肾小球基底膜有免疫球蛋白A 和M 的沉积。由肺癌组织中曾提出抗原，与肾小球提出者相同。

11. 出血和血栓

肺癌常见出血，尤其是皮肤出血，但出血也可见于其他器官(包括脑和肺)，静脉和动脉可出现血栓。

肺癌患者的症状是广泛的多系统的。为了早期诊断肺癌，有必要着重分析肺癌患者首发症状。肺癌常见的首发症状和发生率见表6-1。有些首发症状可以是全身性症候群，如进行性肌无力，以及脸、颈、躯干和全身性肥胖，腹和腿的皮肤紫纹，外周性水肿，以及高血

压、糖尿、低血钾性碱中毒等;如无转移癌灶,治愈原发癌后,这些症状都可消失并可长期存活[1,2,11]。

第2节 肺癌的免疫学检查

肺癌与其他恶性肿瘤一样也存在肿瘤标志物。肺癌病人体液中可以检测出来的及通过某些影像技术可在肺癌组织中显示出来的主要标志物有如下各类[1,12]。

1. 蛋白类

肿瘤病人血清中一般蛋白含量降低,球蛋白、纤维蛋白原含量升高,这些升高的蛋白大部分是糖蛋白,多为肿瘤细胞所分泌。与蛋白结合的糖类主要是氨基己糖,如葡萄糖胺、半乳糖胺等;还有己糖,如唾液酸、岩藻糖等。

(1) 癌胚抗原　　癌胚抗原(CEA)是一种复杂的糖蛋白,分子量约 200 000～370 000Da。正常人体血清中CEA 水平很少超过10ng/ml。肺癌病人血清52%～77%超过这个水平;但早期肺癌升高者很少。测定CEA 有助于监测病人的治疗效果和判断愈后;测定支气管肺泡灌洗液,CEA 阳性率往往较高,有助于早期肺癌和周围型肺癌的诊断。

(2) 铁蛋白　　铁蛋白(ferritin)是一种棕色含铁的蛋白质复合物,主要在肝脏合成。部分肺癌病人铁蛋白明显升高。在排除炎性肝胆疾病和血液系统等疾病的条件下,其对肺癌的诊断有一定的价值。

(3) 其他蛋白抗原　　癌细胞常表达一些膜特异性移植抗原,正常细胞不表达或表达极少。如肺癌血清中CA125 抗原升高,阳性率为42.9%。组织多肽抗原(TPA)在肺癌血清中升高,阳性率为50%～60%,特别是鳞癌阳性率最高。癌性胸水中SCAgS 抗原升高阳性率为70.4%。胃癌相关抗原(GCAA)在肺癌的阳性检出率为54.5%。由于肿瘤分泌糖蛋白,故测定血清糖蛋白(如β1-糖蛋白、α2-糖蛋白等)有助于肺癌的诊断。同时某些糖类也可作为肿瘤标记物,如测定酸性黏聚糖(与黏蛋白有关)、己糖、唾液酸、岩藻糖等并分析这些糖组分之值,对肺癌的诊断可能有一定价值。其他如酪蛋白、乳铁蛋白、乳白蛋白、β2 微球蛋白及 CA199、CA503、TA4SCC、CA50 等,对肺癌诊断有一定参考价值[11]。

2. 酶类

酶蛋白在细胞癌变中的作用是至关重要的。宿主体液中某些作为肿瘤标志物的酶的活性很少丢失。由于癌酶谱的变化,我们有时可以测到某些酶特别是同工酶有较高的活性[1,12]。

(1) 神经元特异性烯醇化酶(NSE)　　由神经元产生。在小细胞肺癌(SCLC)中有过量的表达。1982 年,Carney 首次报道大多数SCLC 患者血清中NSE 活性明显升高。而非小细胞肺癌(NSCLC)及肺良性病变(BPD)患者血清NSE 活性往往很低。国内的报道,68例SCLC 有89.7%显示阳性,143 例NSCLC 阳性检出率为12.6%。SCLC 经治疗,NSE 活性明显降低;当发生转移恶化时,NSE 活性升高。有文献报告,NSE 可提前4～12 周预报复发。可见NSE 用于监测临床治疗效果和病情变化是一个很有用的指标。

(2) 醛缩酶　　126 例肺癌中62%患者血清醛缩酶 (aldolase,ALD)活性明显升高,

特别是ALD与二磷酸果糖(fructose diphosphate,FDP)或果糖一磷酸的比值对肺癌诊断的意义更大。健康人此比值为2.8,肺癌可达7.8～18.2。

(3) 己糖激酶　　在肺癌患者的血清中己糖激酶(HK)的活性有时较高。53%的肺癌患者乳酸脱氢酶(LDH)升高。72%的肺癌患者磷酸甘油醛异构酶血清活性升高。

上述酶类都是糖无氧酵解的代谢类及其同工酶,它们在肺癌病人的血清中升高者较多,除此以外,异柠檬酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶等也存在不同程度的酶活性升高。

(4) 碱性磷酸酶　　又称为Regan同工酶。在肺癌其阳性率可达4.4%～28.9%。谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase,GSTS)在肺癌中升高率为66%。此外,左旋多巴脱羧酶、岩藻糖转移酶、唾液酸转移酶、淀粉酶、肌酸激酶同工酶、磷酸己糖异构酶在肺癌患者中亦有不同程度升高[13]。

3. 其他

(1) 多胺(polyamine)　　由于多胺主要通过尿排泄,所以肿瘤病人尿中多胺水平上升。某院测定肺癌病人尿多胺,平均为(8.1±5.2)mg/g 肌酐,健康人为(1.7±0.6)mg/g 肌酐,阳性符合率97.1%,假阴性为2.9%。治疗好转者其含量下降,恶化时则升高。

(2) 亲肿瘤标志物　　检测研究亲肿瘤物质对肿瘤的诊治价值很大。这些亲肿瘤物质有血卟啉、博莱霉素、放射性核素及肿瘤单克隆抗体等。

1) 血卟啉(hemotoporphyrine,HPO):血红素的代谢物,血卟啉衍生物(HPD)具有亲肿瘤特性,静脉注射后在肺癌组织中聚积,且存留时间较长。在给药后24～72小时做激光纤维支气管镜检查,可发现局部呈现特异的荧光,有助于诊断和定位。而且还可因激光产生的HPD光化学效应对肿瘤进行治疗,取得较好效果。

2) 博莱霉素(bleomycin):博莱霉素是抗癌药物,对肺癌有较好的亲和性,用放射性核素标记博莱霉素可用于体内显像,对肺癌的诊断有一定的价值。用于标记的核素有 ^{57}Co、^{111}In 和 ^{99m}Tc 等。

3) ^{67}Ga 放射性核素:^{67}Ga 有趋肿瘤作用,注入体内,可用于肺癌的体外显像诊断。

(吴为群　容中生)

参 考 文 献

[1] 王德元. 胸部肿瘤学. 天津:天津科学技术出版社,1994

[2] Martins SJ, Pereira JR. Clinical factors and prognosis in non-small cell lung cancer. Am J Clin Oncol, 1999, 22(5):453～457

[3] 陈宇平. 小细胞肺癌54例临床表现和诊断分析. 苏州医学院学报,1999,19(3):300

[4] 王炳平,吴学辉,刘大海,等. 肺外转移为首发临床表现的82例肺癌分析. 滨州医学院学报,1999,22(1):21～22

[5] 李晓玲. 以肺外表现为首发症状的肺癌(附113例临床报告). 实用肿瘤学杂志,2000,14(1):58～59

[6] 朱晓萍,吴振宏,姜维,等. 肺癌的少见临床表现. 医师进修杂志,1998,21(3):146～147

[7] Wunderbaldinger P, Bankier AA, Strasser G, et al. Staging of bronchial carcinoma. Radiology, 1999, 39(7):525～537

[8] Takabatake N, Sayama T, Shida K, et al. Lung adenocarcinoma in lymphocytic interstitial pneumonitis associated with primary sjogren's syndrome. Respirology, 1999, 4(2):181～184

[9] Rouzaud P, Estivals M, Pujazon MC, et al. Respiratory complications of the vinorelbine-mitomycin combination. Rev Mal Respir, 1999,16(1):81～84

[10] Yang MH, Fan FS, Chen PM, et al. Venous gangrene in a patient with adenocarcinoma of the lung. Jpn JJin Oncol, 2000,30(6):276～278

[11] Petty TL. Early diagnosis of lung cancer. Hosp Pract, 2000,36(5):9～10

[12] Tanaka T, Kaneda Y, Fujita N, et al. Assesament of stage ⅠB lung cancer from the pathological factors Kyobu Geka, 2001,54(5):359～362

[13] AuckleyDH, crowell RE, Heaphy ER, et al. Reduced DNA-dependent protein kinase activity is associated with lung cancer. Carcinogenesis, 2001,22(5):723～727

第7章　肺癌的影像学诊断

影像学诊断是肺癌临床工作的重要组成部分。X线诊断(X ray diagnosis)以其简单易行,成为肺癌诊断的首选方法。CT扫描对发现传统X线难以显示的特殊部位的肺癌、了解肺癌的分期、显示肺内孤立结节的内部结构、结节 肺交界面及临近结构有重要价值。MRI则具有三维成像和流空效应的优点,在区分肺癌纵隔淋巴结增大与血管,显示支气管狭窄的范围方面,皆有特殊作用。核素肺显像在肺癌的诊断中,亦具有一定的优势。

第1节　X线诊断

一、X线检查在肺癌诊断中的价值

①胸部X线检查是肺癌的首选影像检查方法。X线技术应用于临床后,在胸部应用最早最广泛。尽管近年来CT、MRI发展迅速,但因胸部良好的自然对比,加以胸部X线诊断方面已积累丰富经验,效果明显、方法简单,故X线检查一直是肺癌检查的最基本的、首选影像学方法[1,2]。②肺癌的X线检查主要包括胸透、摄片,此外尚有体层摄影和支气管造影。胸透不能显示轻微改变,不能留有永久记录进行前后对比,病人接受X线量较大,目前不作为常规检查。由于CT的广泛应用,体层摄影已较少应用。支气管造影也曾是肺癌诊断的一种有效手段,但因病人痛苦较大,现已较少应用[1~3]。

二、中央型肺癌的X线征象

1. 瘤体征象

瘤体征象是肺门区肿块阴影和支气管狭窄或梗阻。

(1) 肺门肿块阴影　　中央管壁型与中央管外型的原发灶均可在肺门部形成肿块阴影。中央管外型较中央管壁型多见。肺门区的肿块阴影在病理上常为原发灶与转移淋巴结的融合。管壁型肿块多见于肺叶支气管,肿块长轴与叶支气管长轴一致。管外型肿块多见于肺段支气管,瘤体呈球形、椭圆形或不规则形,肿块的长轴与发生肿瘤的肺段支气管的长轴一致。肿块边缘清楚。

(2) 支气管管腔内软组织肿块、支气管狭窄与梗阻　　在大气管体层上发现支气管狭窄与梗阻是中央型肺癌的常见X线征象。中央管内型在大气管体层片上可见支气管腔内息肉状或蕈状软组织肿块。管壁型与管外型表现为主支气管、叶支气管或段支气管管壁增厚,管腔狭窄或梗阻,狭窄支气管管腔边缘不规则,梗阻端可呈锥形、平直杯口状或鼠尾

状。一般来说，大气管体层显示主支气管及肺叶支气管病变较明确，对于肺段支气管病变的显示有时不够明确，此时做支气管造影或选择性支气管造影，可明确显示肺段支气管病变。癌瘤沿支气管壁表浅浸润，大气管体层可无异常表现。

2. 支气管阻塞的继发征象

肺不张、阻塞性肺炎、肺气肿和支气管扩张是支气管梗阻的继发性病变(图7-1A、B)。这些病理变化可以单独出现，也可几种同时存在。继发病变的范围可以是一个肺段，也可以是一个以上肺段，或一个肺叶，甚至一侧肺。由于梗阻的严重程度不同，所产生的肺部继发病变的程度也有差别。



图7-1 右中叶中央型肺癌、中叶肺不张并肺门淋巴结转移[胸部正(A)侧(B)位片]
右中叶体积缩小，密度增高，右肺门增大。纤支镜活检证实为鳞状上皮癌。头颅CT示左顶叶转移瘤

(1) 阻塞性肺炎及肺不张　支气管完全梗阻时形成肺不张，支气管不完全性梗阻可呈阻塞性肺炎。在X线片上二者均可表现为肺段、肺叶或一侧肺阴影。在阻塞性肺炎区内有时可见含气支气管影像，在肺不张区内通常无含气支气管影像。一般来说二者不易鉴别。由于各个肺叶的形态不同，因此各叶肺不张常可表现出各自的特定形态。

1) 横行"S"征：在胸部正位片上右上叶肺不张时，由于不张肺叶体积缩小，上叶向上移位，不张上叶的下缘与肺门肿块下缘的连线成横置的"S"状，称横行"S"征。

2) 高脚杯征：在胸部侧位片上，右中叶肺不张与肺门肿块影像形似高脚杯，称此为高脚杯征。

3) 心影转位征：左下叶肺不张时，不张的左下叶向后收缩，在胸部正位片上，左下叶肺不张阴影与心影重叠，心影略向左后方转位，称此为心影转位征。

4) 上三角征与下三角征：右上叶肺不张使其体积显著缩小，于右上纵隔旁可见尖向肺门的三角形阴影，称此为上三角征。右下叶不张时致右下叶体积明显缩小，于膈上方出现幕状三角形阴影，称此为下三角征。

5) 双翼征：右侧中间段支气管发生梗阻时，可同时引起右中、下肺叶不张，在胸部侧位片上肺不张的上缘呈双翼状。

6) 新月征：左上叶发生肺不张时，上叶体积显著缩小并向前下移位，而代偿膨胀的左

下叶向后上伸展，在正位胸片上可见在肺不张的左上叶上方显示一新月状透亮区(transparent area)。

(2) 肺气肿　为支气管不完全性、活瓣性梗阻的表现。肺气肿的范围与支气管梗阻的部位有关，发生在肺叶以上的肺气肿，比较容易发现，受累范围的肺叶体积增大，肺叶透明度增加，肺纹理稀疏。范围较大的肺气肿，还可使横膈下降，纵隔向健侧移位。发生于分叉部位的肺肿瘤可导致双侧肺肺气肿。肺气肿还可与肺不张同时存在，此征象是因肿瘤位于两肺叶支气管的分叉部，使其中一个肺叶支气管完全阻塞，另一肺叶支气管未完全阻塞并形成活瓣性梗阻所致，两个肺叶支气管分叉的肿瘤还可引起两个肺叶的肺气肿。

(3) 支气管扩张　当癌瘤完全阻塞肺叶支气管或肺段支气管的近端时，阻塞部位远端的支气管由于分泌物贮留而发生柱状扩张，有时在胸片上于肺段阴影内可见手套状密度增高影，称此为手套征。因支气管梗阻的肺段与相邻肺段之间存在侧支通气，因此在不张肺段内的扩张支气管充气，在胸片或体层片上可见蜂窝状影像。

3. 肺门及纵隔转移征象

中央型肺癌的肺门肿块阴影的病理基础可有不同，一旦肿瘤转移至肺门淋巴结，可引起肺门淋巴结增大。管壁增厚与肿瘤穿破支气管外膜层在肺内发展，均可形成肺门部肿块阴影。小细胞肺癌常在肺门部形成形状不规则巨块，在病理上多为转移淋巴结与管壁或管外肿块的融合。中央型肺癌可以表现为肺门部肿块不明显，而纵隔淋巴结明显增大；也可肺门肿块与纵隔肿块同时存在。中央型肺癌引起胸膜转移较周围型肺癌少见。肿瘤侵犯膈神经，造成横膈麻痹出现矛盾运动。

三、周围型肺癌的X线征象

1. 瘤体征象

周围型肺癌的瘤体多数为分叶或脐样切迹、边缘不规则肿块阴影；也可呈边缘平滑的无分叶球形阴影(图7-2A、B)。肿瘤各部分生长速度不同是产生分叶状边缘的主要原因。此征可见于各种组织类型的肺癌。当肿瘤内部发生坏死液化时，瘤体发生膨胀，在瘤周可形成一薄层膨胀不全带，此时瘤体可呈无分叶球形。

肿块阴影边缘模糊或毛刺是周围型肺癌另一X线征象。此征的病理基础是癌瘤浸润性生长及渗出或增殖性间质反应，肿瘤累及小支气管可引起小片状阻塞性肺炎，累及淋巴管产生癌性淋巴管炎，累及血管所产生的肺梗死，这些均可是肿块阴影边缘模糊的原因。在胸片上肿块边缘呈长短不一致细毛刺结构或边缘模糊，以腺癌多见。

肿块阴影的密度多数比较均匀，若瘤体由于肿瘤组织坏死并经支气管排出，则肿块阴影内可见大小、形状或数目不同的透亮区，以肿块内形成单发较大癌性空洞(carcinous cavity)较多见，大小常为4～5cm，小者可在3cm以下，大者可超过10cm，空洞壁较厚，且厚薄不均匀，空洞壁内面可见结节状阴影，空洞壁有分叶状边缘。空洞内有时可有液平面(fluid level)，但多数无液平面。周围型肺癌可形成空洞者以鳞癌常见。少数病例可形成薄壁空洞或在肿块阴影内形成多个小空洞。周围型肺癌在肿块内发现钙化者很少见，但在CT上发现钙化者比胸片多，因而发现肿块内钙化，不应除外肺癌。

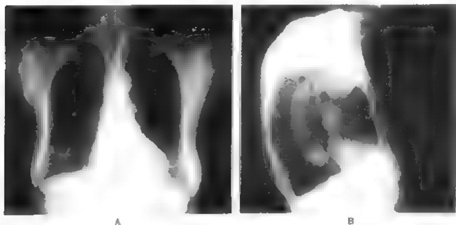


图7-2 右肺下叶周围型肺癌[胸部正(A)侧(B)位片]
肿块位于右肺下叶外基底段，直径[illegible]cm，可见分叶、毛刺及胸膜凹陷。手术病理：腺癌

2. 支气管阻塞继发征象

周围型肺癌侵犯较小支气管，可引起小叶范围阻塞性肺炎，在X线片上表现为瘤体内缘斑片状阴影。从较小支气管发生的周围型肺癌，癌瘤可沿支气管向心性蔓延，可累及肺段、肺叶或主支气管，累及肺段支气管较多见，肺叶或主支气管受累很少见。较大支气管受累见于鳞癌，在X线片上可表现为肿块阴影与肺段阻塞性肺炎或肺不张并存。

3. 邻近胸膜受侵征象

周围型肺癌位于胸膜下时极易引起胸膜改变。鳞癌侵犯胸膜多表现为局限性胸膜增厚，腺癌多引起胸膜凹陷。当肿瘤内形成大量瘢痕时，由于瘢痕收缩牵拉肿瘤表面胸膜形成胸膜凹陷。胸膜肥厚在X线上表现为肿块阴影局部胸膜增厚，有时可伴肋骨破坏。胸膜凹陷征(pleural identation sign)在X线上表现为线样阴影、幕状阴影及星状阴影。线状阴影是指肿块的边缘向肺野伸出的一条或两条宽1mm、长1～2cm左右线形阴影，称此种表现为尾征(tail sign)或兔耳征。肿块与胸膜之间呈尖向肿块、底向胸膜的幕状阴影，也是胸膜凹陷的表现。胸膜凹陷的轴位像为星状阴影。周围型肺癌所致的胸膜凹陷表现与结核或炎症引起的胸膜增厚和粘连带鉴别困难[4]。

4. 胸部转移征象

周围型肺癌的胸部转移征象，较常见的表现有肺内多发小结节病灶，也可表现为网线与粟粒结节的癌性淋巴管炎、肋骨破坏(图7-3)、胸膜肿块、胸腔积液、心包积液与肿块、纵隔及肺门淋巴结增大等。其中纵隔与肺门淋巴结转移可见于各种组织类型肺癌；但肺内多发结节转移灶、肋骨破坏及胸膜转移引起的胸腔积液，以腺癌多见。



图7-3 右肺下叶周围型肺癌并左第7肋及左胸膜转移（胸部正位片）

左肺肿物直径1.5cm，密度高，边缘毛糙。左第7肋骨转折部骨质破坏，皮质不连续，同侧肋膈角变钝。经胸穿刺：小细胞癌

四、早期肺癌

1. 中央型肺癌

胸片上可无异常发现，也可表现为肺段或肺叶阴影，还可表现为因支气管阻塞引起的条状或小斑片状阻塞性肺炎或肺不张。这些征象常因未引起X线医生及临床医生的重视而误诊。值得提出的是对于40岁以上的病人发现一个肺段或一个肺叶阴影，虽经抗炎治疗阴影消失，也不应完全排除肺癌，还应注意复查。大气管体层片比较容易发现肺叶支气管内肿瘤、管腔狭窄或梗阻，但发现肺段支气管病变比较困难，有时可用支气管造影。

2. 周围型肺癌

胸片可以发现5mm左右病灶，由于胸片条件不合适或病灶与肋骨重叠，有时可遗漏1cm左右病灶。根据早期周围型肺癌的影像及其病理基础，可分为三型：

（1）结节型　是早期周围型肺癌中最常见的类型，约占80%左右，在胸片上表现为2cm或2cm以下孤立结节状阴影，大多数边缘有毛刺、分叶或脐凹（umbilical concave），也有的呈边缘平滑清楚的圆形阴影，具此种表现者占少数。结节阴影的密度不均匀，在结节阴影内可见密度较高小点状影与小点状密度减低区同时存在，称后者为小泡征，其病理基础为肿瘤内正常支气管肺组织的残留，小点状密度增高阴影为瘤灶。肿瘤位于胸膜下时，由于肿瘤内瘢痕牵拉产生胸膜凹陷，在胸片上于结节阴影及胸膜间可见线状阴影或兔耳状阴影，以线状阴影较常见[5,6]。

（2）浸润型　此型占早期周围型肺癌的17%左右，在胸片上表现为2cm或2cm以下边缘模糊斑片状阴影，其表现与肺炎、肺结核较难鉴别，斑片状阴影的病理基础是局部播散小病灶的投影，在这些病灶中无明确原发灶，病理组织学为细支气管肺泡癌或腺癌。

（3）空洞型　此型占早期周围型肺癌的3%左右。在胸片上表现为壁较厚且薄厚不均匀小空洞，空洞壁外缘较清楚，有时可见分叶或脐凹。

在早期周围型肺癌中，结节型与空洞型有其X线特征，一般根据X线表现可提出诊断。但是呈圆形边缘平滑清楚的结节型及浸润型周围型肺癌，仅根据X线表现提出诊断比较困难。对于诊断有困难的病例，一般采用动态观察，根据病灶增大情况与结核或炎症进行鉴别诊断，直径在2cm以下的周围型肺癌一般增长较慢，可经过3～6个月，甚至一年时间增大不明显，而直径3cm以上周围型肺癌增长较快，经过3～6个月可见较明显增大[7]。

3. 鉴别诊断

(1) 肺结核　早期肺癌的中央型或周围型经常需与结核或炎症鉴别，特别需要与肺结核鉴别。对于放射科医生来说，应该提高警惕，主动寻找有助于诊断的X线征象，把X线表现与临床症状结合起来可以减少误诊。一时做不出诊断的病例，复查时间不应该过长，一般应该1个月复查；短期复查仍不能确诊者，应继续观察半年甚至1年，这样可减少误诊。

(2) 原发性肺肉瘤　原发性肺肉瘤少见，含平滑肌肉瘤、纤维肉瘤等组织类型，在病理上呈膨胀性生长，肿瘤内部可以发生坏死，肿瘤压迫其周围肺泡可发生肺泡萎陷，因而瘤肺境界面清楚。在X线上呈球形边缘光滑清楚的肿块，有的边缘可呈浅波浪状。原发性肺肉瘤X线表现与周围型鳞癌相似，有时需要鉴别。

(3) 肺转移瘤　肺部是转移性肿瘤好发部位，因此肺转移瘤较常见。X线检查是发现肺部转移瘤较简单而有效的方法。人体许多部位的原发性恶性肿瘤均可经血行、淋巴道转移或直接蔓延至肺内。血行转移系肿瘤细胞经静脉回流至右心而发生肺转移，在肺内形成多发散在结节或球形病灶。淋巴道转移是癌瘤在小血管周围淋巴管内增殖，多为肺门及纵隔淋巴结的转移瘤逆行播散至肺内淋巴管内，在肺内形成多发散在小结节病灶。有些纵隔、胸膜和胸壁软组织恶性肿瘤可通过直接蔓延的方式侵犯到肺部。绒癌、乳癌、肝癌、胃癌、骨肉瘤、甲状腺癌、肾癌、前列腺癌、精原细胞瘤及肾胚胎瘤，均可发生肺转移。

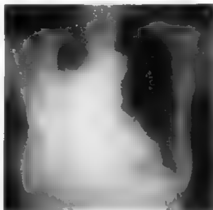


图7-4　双肺转移瘤(胸部正位片)

双肺多个球形病灶，直径1.2～4.0cm，以中下肺野为著，右侧大量积液。穿刺病理：腺癌。腹部CT示胃窦癌

血行性转移在X线上表现为两肺中下野多发散在小结节或球形阴影，病灶密度中等，边缘清楚(图7-4)，也可形成癌性空洞。肝癌、胰腺癌、甲状腺癌及绒癌的肺转移灶以小结节病灶居多。骨肉瘤、结肠癌、肾癌、精原细胞瘤及绒癌的转移可呈单发或多发的较大球形阴影。

淋巴道转移在X线片上表现为两肺中下野多发小结节或粟粒状阴影及网线状阴影，线形阴影多见于两侧肋膈角部，可垂直于胸膜面。淋巴道转移多见于乳癌、胃癌及肺癌。

直接蔓延见于某些纵隔、胸膜和胸壁软组织恶性肿瘤，直接侵犯肺部时，可于原发灶附近形成结节或肿块。恶性胸腺瘤常沿同侧纵隔胸膜蔓延至同侧横膈，形成单发或多发肿块阴影。

肺转移瘤需要与肺内一些疾病鉴别，如肺结核、金黄色葡萄球菌肺炎及其他病原微生物引起的肺炎(如肺部真菌感染)、胶原性疾病所致肺间质性疾病、尘肺、恶性纤维组织细胞瘤、结节病、淀粉沉着症等鉴别。其中以肺结核需与转移瘤鉴别的机会较多，特别是发生于两肺中下肺野的血行播散性肺结核及多发肺结核瘤。有时仅根据X线影像鉴别比较困难，应重视临床材料。对于一时鉴别确实有困难的病例可先行抗痨治疗，进行短期观察，或

进行经皮穿刺活检确诊。

（杨有优　黄兆民）

第2节　CT 诊断

一、CT 在肺癌诊断中的价值

（1）显示隐匿性病灶　　普通X线胸片和体层摄影难以发现隐匿性病灶。究其原因可能为病灶小，密度低，尤其是位于所谓隐蔽区域；其次是投照条件不当或仅有正位片。常规X线胸片为胸部结构重叠的平面图像，较小病灶易因胸部前后结构相叠而被漏检。虽然体层摄影能解决部分问题，但对某些隐蔽区（如心后区、纵隔脊柱旁、横膈面附近、奇静脉食管隐窝、中间支气管周围、胸膜下区等）直径<3cm 的病灶显示仍欠理想。X线胸片不能发现的隐蔽区的肺癌占8.1%～19.0%。而计算机断层扫描（computed tomography，CT）的密度分辨率高，应用横断面成像，摆脱了病灶前后、左右结构的重叠，从而对肺内病灶显示的概率均等。病灶显示确切，能发现更多小病灶。螺旋CT 扫描因避免了漏层、漏扫的缺点，其优势更为明显。总之，临床疑肺癌而普通X线检查阴性或可疑者进行CT 检查最合适，以便发现微小病灶[8]。

（2）帮助和提高肺癌术前分期的准确性　　这是由于CT 不仅能显示原发灶，而且对纵隔、肺门肿大淋巴结的显示，以及对远处脏器转移灶的发现均十分敏感。团注动态增强扫描或螺旋CT 检查更有利于显示肿瘤对纵隔、肺门结构的浸润、包绕。肿块对邻近胸壁结构的侵犯等，亦能由CT 显示。因此，CT 检查是肺癌术前无创性分期较理想的方法。

（3）应用薄层扫描技术，或适当倾斜机架或采取直接冠状位扫描　　可更好显示气管、主支气管、叶支气管甚至段支气管的病变，对早期中央型肺癌的诊断具有一定价值[8]。

（4）薄层高分辨率CT 检查　　对肺内孤立结节的定性诊断能力优于X线胸片和体层摄影，对瘤-肺交界面和病灶内部结构可提供更多的细节，这无疑增加了病灶定性诊断的准确性和可靠性。

（5）在CT 导向经皮穿刺活检中　　帮助术者确定穿刺部位、方向和深度，并选用合理的活检方法。

二、中央型肺癌的CT 表现

中央型肺癌的CT 表现包括直接征象和间接征象两方面。直接征象主要为肺门肿块及支气管的改变，间接征象主要为支气管阻塞征。其他表现有肺门、纵隔淋巴结肿大，胸水，肺内转移等。

1. 支气管改变

（1）支气管壁增厚　　中央型肺癌的早期为黏膜浸润，CT 较难发现。当肿瘤浸润范围

增大、管壁增厚时，在周围充气肺组织衬托下，增厚的支气管壁易于显示。无论支气管走行方向与扫描层呈垂直还是平行，正常管壁厚度均匀，为1～3mm。在发现管壁增厚时，为了解病变范围如长度，要求扫描层面尽量与被检支气管轴向平行。为提高支气管壁轻度增厚者的检出率，可对疑有支气管病变区选择行薄层增强扫描直接冠状位气管支气管扫描等。

(2) 支气管腔狭窄 中央型肺癌的支气管腔改变在CT图像上，依肿瘤生长方式和病变发展程度，可呈现以下几种形态：①向支气管腔内突入的软组织影，自轻微隆起到明显息肉状，伴支气管腔狭窄。②管壁浸润增厚时，当扫描层与病变支气管走行平行时，见支气管腔狭窄，局部管壁不规则。③支气管腔可由轻度狭窄到完全闭塞，管腔突然截断(图7-5A、B)。狭窄的管壁可光滑，亦可凹凸不平。

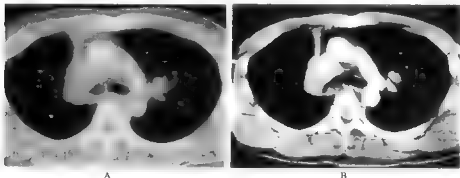


图7-5 右肺上叶中央型肺癌、肺不张并右肺门及纵隔淋巴结转移[胸部CT增强扫描[肺窗(A)及纵隔窗(B)]]

右肺上叶前段体积缩小、密度增高呈带状，右上叶支气管阻塞，腔静脉、隆突周围淋巴结增大。纤支镜活检证实为鳞状上皮癌

上述表现虽传统X线体层摄影也可发现，但远不如薄层CT确切。对右上叶前段、后段、右中叶及两下叶背段支气管开口的受累情况的显示，CT比X线体层摄影优越。

2. 肺门肿块

肺门肿块被认为是进展期中央型肺癌最主要的影像学表现。瘤组织穿透支气管壁在血管、支气管鞘内及淋巴结内浸润，并侵入周围的肺实质，形成肺门部肿块。病变晚期，转移或直接受侵犯而肿大的淋巴结融合，同样可形成肺门肿块。

肺门肿块通常表现为边缘不规则的结节状，也可有分叶，同时尚可见阻塞性肺炎、肺不张(图7-5A、B)。某些恶性程度较高的肺癌，如未分化癌、低分化腺癌，肿瘤可迅速浸润支气管壁伴肺门淋巴结转移，在受累支气管明显狭窄之前往往有明显肿块。当高度恶性的中央型肺癌形成肺门肿块、合并阻塞性癌性淋巴管炎时，可见肿块周围沿肺血管、支气管向肺野呈放射状分布的细条影。

通常情况下CT横断扫描可明确肿块部位及大小。常见受累支气管被肿瘤包绕。典型者以病变支气管为轴心向周围浸润，但临床上更多见的是肿瘤偏支气管一侧生长，并推压支气管。进展期肺癌，肿块常与肿大淋巴结混合，肿块长轴与支气管长轴一致，平扫时内部密度可均匀或不均(图7-5A、B)。

进展期中央型肺癌常伴有肺门、纵隔淋巴结肿大，肺门淋巴结肿大与癌组织相融合，两者在常规CT扫描图像上难以区分。中央型肺癌的肺门肿块与单纯肺门、纵隔淋巴结肿大（如周围型肺癌转移）构成的块影常可鉴别。前者常见支气管改变，主要为管壁异常增厚、管腔内肿块、狭窄和中断等。而单纯淋巴结肿大边界光滑，邻近支气管仅有受压移位。动态CT更有鉴别意义。

中央型肺癌晚期，肿瘤可侵犯纵隔内大血管、心脏、食管等结构，如右上叶的肿瘤可直接浸润上腔静脉，将其包绕，造成管腔狭窄甚至完全梗阻。更多见的是淋巴结转移压迫上腔静脉，在增强CT图像上常见上腔静脉近心端不规则狭窄，出现颈部、上胸部侧支循环。右中间段支气管及左中央型肺癌常见肺动脉包绕，肺动脉腔径变小，轮廓不规则。

3. 支气管阻塞征象

中央型肺癌病例，常最先出现受累支气管阻塞的临床和影像表现。早期患者的胸部CT扫描，可发现胸片不能清楚显示的局限性肺气肿及肺段以下轻度阻塞性肺炎或肺不张，尤以层厚1～3mm薄层CT（或高分辨率CT）显示最佳。随着肿瘤的生长，支气管阻塞继发征象逐渐明显。局限性阻塞性肺气肿最早出现，逐渐发生阻塞性炎症和肺不张。反复的局部炎症和黏液栓塞可致阻塞远端支气管扩张和脓肿形成，但相对少见。

（1）阻塞性肺气肿　肿瘤自支气管黏膜形成突向支气管腔，或环绕支气管壁生长，致使管腔狭窄，到一定程度形成活瓣样阻塞，吸气时气流可顺利通过，呼气时气流受阻，发生呼气困难。受累支气管所支配肺叶产生空气滞留，形成呼气性局限性肺气肿征。在可疑病变肺叶区域行深吸气和深呼气CT扫描，可见受累肺叶密度减低，纹理稀疏，以呼气相明显，或仅在该相出现改变，这要与健侧相应区域或同侧前、后肺野对比观察。但须注意，正常情况下，前方的肺组织在仰卧时位置在上，充气较好，密度比后部肺野更低；后方肺野由于重力作用，肺血液分布较多，其密度偏高（高100～200Hu）。呼气相扫描时，后方胸膜下肺组织可呈致密改变，不能将此误诊为肺炎，或将前方肺野误认为是肺气肿。必要时可改变扫描体位（俯卧位），进一步显示所疑区域。在临床工作中发现这一间接征象，应尽量显示好相应支气管的改变，包括应用倾斜不同角度的机架、直接冠状位扫描等。然而肺气肿更多见于进展期肺癌患者，在不张肺叶或肺段的相邻肺叶或段区域见代偿性肺气肿，一般相应支气管本身无异常改变。

（2）阻塞性肺炎　肿瘤所致的阻塞性肺气肿存在时间短暂，随着支气管狭窄程度加重，狭窄远端的肺组织因分泌物引流不畅而发生感染，致肺炎或肺脓肿。通常伴部分性肺不张。受累肺实质与肺门肿块一同构成肺门区“巨大肿块”。病理研究发现，除了具有大叶性肺炎、支气管肺炎的病理特点外，尚见间质炎症及纤维化等。

阻塞性肺炎亦可出现在中央型肺癌的较早阶段，但较局限，经抗炎治疗可完全吸收。常表现为小斑片状边缘模糊影，按段、叶分布。有时范围较小，纵隔窗上往往不能显示。但可在同一部位反复发生，且逐渐加重，进一步发展成整个肺段或一叶或一侧肺实变，与一般非阻塞性细菌性肺炎相似。此时经抗炎治疗后病变不吸收或仅部分吸收，故又有不可逆性肺炎之称。

有的阻塞性肺炎呈小叶性肺炎表现，即亚段或肺段、肺叶内见多发斑片状、边缘模糊的实变灶，与支气管分支相连或沿支气管方向分布。反复炎症则产生纤维条索，故有时在

片状实变影内见条索影。通常在阻塞性肺炎实变区域内缺乏支气管充气相，此点可用以鉴别单纯的非支气管阻塞所致的细菌性肺炎(如大叶性肺炎)。

阻塞性肺炎进一步发展，偶可形成单发或多发肺脓肿。CT图像上在大片实变背景中见液气平面，但洞壁较难显示。

静脉团注增强CT见实变肺不均匀强化。其中可见条状影，密度与水接近，按支气管走行分布。这些分支状低密度而无强化的条状影即为充满分泌物的扩张支气管。

总之，阻塞性肺炎早期临床和影像表现与一般肺炎极相似，是早期中央型肺癌常见的表现之一。但常被误诊，应提高警惕。凡年龄在45岁以上，在同一部位反复发生肺炎，CT扫描应仔细；在可疑支气管水平加扫薄层高分辨率CT，或用螺旋CT扫描，通过扫描后的图像再处理，可进一步提高病变支气管的检出率。

(3) 阻塞性肺不张　当支气管严重狭窄，分泌物阻塞时，受累支气管完全受阻形成肺不张。阻塞性肺不张亦为中央型肺癌最常见的间接征象之一。主要为肺叶不张，也可以为段或一侧全肺不张，决定于癌肿侵犯支气管的部位与范围(图7-5A、B)。当癌组织沿支气管蔓延时，可累及邻近支气管开口。起源于下叶支气管的肺癌，可侵及右中叶导致右中叶、下叶肺不张，进一步可浸润右上叶致右全肺不张。

平扫CT见不张肺叶呈高密度，肺叶体积缩小。以叶间胸膜为界，常见叶间胸膜向患肺中央凹陷。不张肺叶向肺门、纵隔移位。肺门肿块较小时，不张肺叶可掩盖肿瘤本身。当肺门肿块较大时，尽管不张肺叶体积缩小，紧贴肺门，叶间裂向内凹陷，但肿块处不张肺缘仍凸出，即该处叶间胸膜不但不向内凹，反而凸出，此时不张肺叶间胸膜呈曲线状或"S"状，故称"S"征。该征被认为是中央型肺癌的典型表现，平片、体层、CT和MRI均可显示。

肺不张发生的时间短时，肺泡内仍有气体残留，在肺不张伴侧支通气时，不张肺叶密度仍较低，此时CT扫描见肺纹理聚拢，叶间裂稍移位。如肺实变在先，不张在后，或两者同时存在，则肺叶体积缩小、叶间裂的移位均不明显。除不张肺叶本身的改变外，尚可见纵隔、横膈向患侧移位，但合并胸水时纵隔移位不明显。肺不张时肋间隙变窄，表现为同一水平扫描图上患侧肋骨段数较对侧增多。不张肺邻近的肺叶(或对侧肺)见代偿性肺气肿改变。

一般认为，凡长期吸烟、年龄较大者，无任何诱因，突然出现不常见部位的肺不张，如上叶前段不张等，应警惕肺癌可能；而不张肺叶或肺段经治疗持续2周以上仍未复张，也应注意肿瘤的可能。以往认为中叶综合征多系结核或肺部慢性炎症的结果，但近年来由于中央型肺癌早期所致的中叶不张并不少见，因此所谓中叶综合征(middle lobe syndrome)，在未排除肺癌之前不应视为良性病变。

阻塞性肺炎、肺不张发生后，受累肺叶形成实变，在平扫时与肺门肿块密度差异甚小，实变肺将肿块完全或部分掩盖。快速CT或动态静脉团注增强扫描有利于显示肺门肿块，并与实变肺区分。因快速系列或动态CT其扫描速度快，可以在增强的峰值期(2分钟内)完成扫描，这样，常可见不张肺叶与肿瘤有各自不同的增强表现。体积缩小的不张肺强化明显，且出现早，密度高，内见无强化的分支状条索影(为正常或略扩张的支气管)。在增强的早期，在肺实质达到峰值之前，在不张肺叶内可见高密度的血管影。上述CT征象中不难识别实变肺。而肺癌肿块此时强化不明显，与不张肺叶构成鲜明的对比，衬托出肿瘤形

态。这种密度差以注射造影剂后40秒至2分钟内扫描最显著。形成机制一般认为与两者的血供有关，尚有待研究。不张肺的血供是以相对粗大的肺动脉分支为主，造影剂经静脉团注，循环到右心后立刻进入肺循环，造影剂循环路线相对短；而肺癌的血供主要是口径相对细小的支气管动脉的分支，造影剂要经肺循环入左心到主动脉后，再入支气管动脉，故循环路线相对较长。这样，造成不张肺与肿瘤血流灌注的时间差，因而在快速CT或动态增强CT扫描图像上表现不同。当然，这种强化时间不一的显示与扫描机的速度、扫描开始的时间及造影剂剂量、注射速度均相关。值得注意的是，肺癌的血供也因组织类型之间及个体之间的差异，其强化表现可能多种多样，有待进一步研究。

常规增强扫描，扫描速度慢，增强效果较差，其显示肺门肿块的能力虽不及上述快速或动态CT，但优于平扫。部分病例肺门肿块呈不均匀强化，而不张或实变肺的密度较均匀，含黏液的支气管密度则不均。多数肺门肿块，因扫描机速度慢，造影剂量少等，使强化不明显，与不张肺之间构成一定的密度差异，故也能区分不张肺与肿块，但效果不如动态CT或螺旋CT。

（4）黏液嵌塞　中央型肺癌，肿瘤向支气管腔内生长，将支气管阻塞。某些病例在阻塞远端的支气管内有黏液潴留，即支气管内分泌物积聚、浓缩，构成支气管铸型，故称阻塞性黏液嵌塞。

黏液嵌塞见于多种情况，以支气管肺癌最常见，受累支气管内残存的黏液腺受肿瘤等刺激而持续分泌黏液，与炎性渗出物等混合滞留于管腔内，直至管内压超过分泌压。持久的张力过高，致相应支气管扩张。平扫时因阻塞性肺炎、肺不张而难以显示支气管黏液嵌塞。但少数患者可由于侧支通气，不产生明显阻塞性肺炎和肺不张，此时在平扫图上表现出一条或几条呈梭形条状或分叉状软组织密度影，其长轴指向肺门，肺门增大。增强CT扫描时，在不张而被强化的肺叶内，含黏液支气管未强化，呈低密度条状影，形态多种多样，有呈“V”形、“Y”形等。出现在不张肺叶内的支气管扩张与支气管黏液栓塞无法区别，而支气管黏液栓塞往往又可并发支气管扩张。

4. 肺血管改变

中央型肺癌时肺血管改变的病理机制主要有两种：①癌组织直接侵犯邻近肺血管，或癌性肿块和（或）肿大淋巴结压迫邻近肺血管，导致血管结构变形、狭窄、形态不规则，甚至中断。②伴随支气管梗阻而出现的肺血管改变，如肺不张时，相应肺叶内肺血管移位和聚拢。而局限性肺气肿时，该区域内的肺血管变稀少。

中央型肺癌所伴随的肺部阴影也可以是肺梗死，Steiberg 等发现肺动脉受肿瘤侵犯致管腔狭窄，肺循环血量减少，此发生率为71%。另外，肺血管被肿瘤损害致局部肺组织通气与血流比例失调，局部低氧，导致反射性肺血管痉挛狭窄，发生肺梗死，不易与阻塞性肺炎区分。

关于中央型肺癌对纵隔、肺门区域的大血管（如上腔静脉、肺动脉）的浸润、粘连、包绕，是胸外科医师最关心的问题。对这些方面的判断，最关键的是扫描技术，只有目标显示清晰才能判断准确。造影剂总量一般为80～100ml，常规增强扫描时将造影剂分两相注射，注射速度为1.5～2.5ml/s。注射15～20s后暂停，待扫描至主动脉弓水平时再继续注射。这样，以普通机（如9800quick）就可满意显示纵隔及肺门区血管结构。必要时行肺动脉

充盈造影剂，亦可行薄层扫描。根据具体情况可行进床式动态或螺旋CT扫描。以进一步显示肺动脉充盈造影剂后的管腔形态，以及肿块与血管的关系。肿瘤浸润血管周围脂肪时，原来低密度的脂肪层密度增加；肿瘤包绕血管时，见血管壁不规则增厚，边缘模糊。这些现象可帮助临床医师进行治疗方案的选择。

5. 胸腔积液

肺癌患者发生的胸腔积液多在肺癌的同一侧胸腔，其CT表现与其他原因引起的胸腔积液无多大差别。发生在中央型肺癌患者的胸腔积液与普通胸腔积液的主要不同是，前者不产生明显占位效应，即纵隔不向健侧移位，膈肌位置不下移等，这是因为中央型肺癌多合并肺不张之故。在X线胸片上，大量胸腔积液往往掩盖肺门肿块和肺不张，而在CT图上则较易显示。其他原因引起的大量胸腔积液也可造成压迫性肺不张，但无支气管阻塞和肿块表现。

肺癌患者发现胸腔积液时，不论在胸腔积液中是否找到肿瘤细胞，多数意味着有胸腔转移和侵犯，尤其是当CT显示胸膜不规则增厚及壁结节时，更支持胸膜受累。应指出的是，部分病例是因肺门、纵隔淋巴结肿大压迫，淋巴引流受阻而致胸腔积液形成（乳糜胸）。

6. 肺门、纵隔淋巴结转移

评价肺癌患者肺门及纵隔淋巴结肿大与否，对临床治疗方案的制定有一定的帮助。CT对于无名血管周围、气管前、主肺动脉窗、内乳动脉链、隆突下、奇静脉食管隐窝内增大淋巴结的显示，较之普通X线检查优越得多（图7-6A、B）。但CT不能提供组织学诊断，目前只是依淋巴结的大小来评判是否异常。因此，淋巴结肿大并非必然代表淋巴结已转移。事实上肺癌患者中也有虽淋巴结转移，但淋巴结并不肿大者。一般以淋巴结长径＞15mm、短径＞10mm作为淋巴结转移诊断标准，长径＞20mm大多为转移。

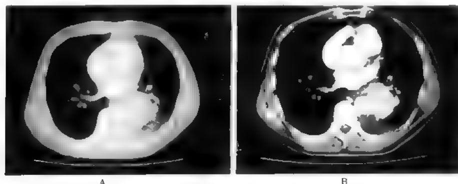


图7-6 左肺下叶后段中央型肺癌、肺不张、同侧肺门及纵隔淋巴结转移、胸膜转移

（胸部CT增强扫描，肺窗（A）及纵隔窗（B））

左肺下叶后基底段密度增高、支气管阻塞，肺门淋巴结增大，左胸少量积液。穿刺病理：腺癌

三、周围型肺癌的CT表现

周围型肺癌较中央型肺癌多见，约占76%。周围型肺癌的CT表现多种多样，常规10mm层厚与层距的CT扫描与薄层高分辨率CT扫描，对同一病例的检测会有不同的CT表现，尤其对于瘤径<3cm的病灶差别更甚。尽管现代影像技术在不断发展与完善，但对于周围型肺结节（尤其直径≥3cm者），仍有相当一部分病例难以鉴别良、恶性。其原因较多，主要是缺乏专一性和特异性的CT征象。近年来高分辨率CT的开发与应用，为CT技术在肺部成像领域注入了新的活力[9]。

1. 瘤体内部的CT表现

瘤体内部的CT表现主要包括支气管充气征、空泡征、钙化、坏死液化及空洞形成等。其中较细微的改变只能见于高分辨率CT扫描，因此，高分辨率CT是常规CT扫描的重要补充。

（1）空泡征　以瘤径<3cm的周围型小肺癌多见，常见于瘤体中央区，少数近边缘，呈点状低密度影，直径多为1～2mm，一个或多个，边界尚清。多个者呈蜂窝状，单个时肺窗不一定能显示。多个空泡影时于连续几个层面均可见，尚可见于瘤-肺交界区域。该征多数系瘤灶内未受肿瘤累及的肺支架结构如肺泡、扩张扭曲的细支气管，少数为含黏液的腺腔结构。一般多见于鳞腺癌、细支气管肺泡癌和普通型腺癌[10]。周围型小肺癌高分辨率CT空泡征的显示率为21.2%，而在良性病变中未见报道。由于检测方法上的差异，如应用常规CT扫描、层距大于层厚、呼吸动作（幅度）不一，可能影响其检出率或出现假阳性，如将空洞的某一部分视为空泡，或将病灶内与扫描层呈垂直走行的含气支气管误判为空泡等。

（2）支气管充气征　表现为瘤灶内管状气体密度影，长短不一，可见分支；非典型者可呈圆形或椭圆形，出现于数个相邻扫描层面。肿瘤内含气支气管走向不一，与扫描层平行时呈典型表现。其病理基础是癌组织沿细支气管和肺泡表面生长，而管腔仍通畅。

支气管充气征见于所有腺癌、部分鳞癌及鳞腺癌，但以细支气管肺泡癌出现率最高。炎性病变，特别在局灶性机化性肺炎亦可出现，故应结合其他征象综合判断[11]。

（3）肺癌的钙化　周围型肺癌的钙化常表现为细沙砾状，分布弥散，或偏瘤体的一侧。周围型小肺癌高分辨率CT扫描，其钙化检出率为13.5%，几乎接近标本X线摄片时肺癌钙化的检出率。普通X线检查肺癌钙化的检出率仅为1%，明显低于结核球及错构瘤等良性病灶。目前多数作者认为，肿块内钙化的有无，对良恶性病变的鉴别，以及对原发和继发性肺癌的区分均无帮助，而相对重要的是病灶内钙化的形态[1,2]。

肺癌钙化主要见于鳞癌、腺癌，中央型和周围型均可发生，其机制归纳起来有四种可能：①营养不良性钙化，因肿瘤血液供应障碍，癌细胞变性、坏死，局部酸碱度改变，钙质沉积。见于瘤体较大的肺癌。②瘢痕或支气管软骨钙化被肿瘤包裹。③瘢痕癌钙化，在瘢痕或肉芽肿基础上发生的肺癌，易钙化，钙化位于肉芽肿内，钙化出现的时间可能在癌瘤发生前，亦可在癌变之后。④与癌细胞的内分泌功能有关，即肿瘤本身所致的钙化，如黏液性腺癌，其内分泌因子使瘤体内钙质沉积。肺癌钙化也可能有其他原因，如肿瘤间质细胞化生为成骨细胞，见于类癌。

一般而言，大多数良性病变如肉芽肿、结核球及错构瘤等，钙化多呈弥漫性，同心圆状（包壳状）、爆米花样，往往用普通X线就可显示；而肺癌的钙化多呈弥散性细点状。对钙化类型与病变性质的关系，可以归纳成以下几点：①某些特殊类型的钙化，如包膜下钙化、同心圆钙化和爆米花样钙化，可认为是良性病变的特征。②细小点状钙化为肺癌的典型钙化，较多见，而斑片状钙化属不典型，较少见。③对于无定形钙化，若钙化越细小、越少，呈细盐或沙砾状，则恶性的倾向性越大，与乳腺肿块钙化的类型及其临床意义相仿。此外，体积较大的肿块（直径>5cm），即使用X线胸片、体层摄影就可见到肿块周边结节状钙化，也不能轻易放弃肺癌的诊断。肺部转移性肿瘤亦可发生钙化，其原发灶多位于骨、甲状腺、乳腺或胃肠道。

良、恶性病灶如无钙盐沉积，均表现为一般的软组织密度，CT值差异不大。若有钙盐沉积，肿块的密度就会增加，CT值升高。根据钙盐沉积的形式和分布，出现两种情况：一是钙盐不均匀性沉积和浓聚，X线胸片和CT图像上表现为钙化灶；二是钙盐均匀性沉积和分布，造成整个病灶CT值升高，但见不到具体的钙化灶。关于后者，国内、外学者均在努力探究某一CT阈值，试图以CT值的高、低来帮助鉴别良、恶性。无疑病灶CT值的测定有一定的临床意义，CT值越高，越偏良性。至于良、恶性病灶之间CT值的阈值，不同学者有不同的观点。Sieglman等把165Hu作为阈值，CT值>165Hu，基本上定为良性，但良、恶性病灶之间仍有交叉重叠，结果偏差较大，原因是CT值受多种技术因素影响，如扫描参数、重建算法、X线束硬化等，使得CT值与所代表的肿瘤本身密度之间有一定误差。因此，肺内肿块CT值的测定，只能作为诊断参考，应结合多种征象综合分析。

影响CT值测定的准确性有许多因素，其中技术因素是主要的，有些可以被克服，如部分容积平均效应可应用薄层扫描，取中心层面测CT值则较可靠。螺旋CT扫描更具备这样的优势。

（4）肺癌的强化　以往由于CT扫描速度较慢等技术因素以及CT值测量欠准确，对肺癌CT扫描增强前后病灶密度的研究较少。近来快速CT的临床应用为观察病灶在注射造影剂前后密度值的改变创造了条件，受到学者们的重视。研究表明肺内恶性结节的血供，在质和量上与大多数良性病灶间具差别。理论上，肺结节灶在经肘前静脉注射造影剂后，强化程度取决于结节血供的多少及病灶内血管外间隙造影剂的浓度。研究发现，周围型肺癌病灶在增强后一般有三种表现：①病灶均匀强化型，多见于8～15mm大小的瘤灶；②外周强化型，在病灶外周见宽窄不一的高密度带，而中心区强化不明显，多见于3～4.5cm大小的瘤灶；③不均匀增强型，表现为结节状强化。

肺内肿块的强化前、后CT表现虽然受很多因素的影响，但随着机器设备的更新，有望克服一些影响因素，以便根据病灶强化的时间、强化幅度和类型做出进一步定性诊断。

（5）肺癌的空洞　根据胸部X线摄片统计，肺癌空洞发生率为2%～16%。按组织类型统计，鳞癌空洞发生的机会较其他类型的肺癌要高得多，其次为腺癌和大细胞癌，小细胞癌极少发生。

癌性空洞典型的CT表现为：厚壁或壁厚薄不均（0.5～3cm），个别病例壁非常薄，与肺大泡、支气管囊肿的壁相仿；内壁凹凸不平，或呈结节状；外壁呈波浪状或分叶状；多数为中心性，少数为偏心发生；大小不一（1～10cm）。一般认为，这类空洞多系真性肺大泡或支气管囊肿内发生肺癌；另一种可能是肿瘤内广泛坏死，或肿瘤压迫或阻塞邻近支气管致

肺气肿、肺大泡形成，以后肿瘤向肺大泡壁靠近生长而成。Woodring 曾对 65 例空洞壁厚度与病变性质的关系作了平片研究，发现良性空洞壁最薄者为1mm，< 4mm 者中 92％为良性；而5～15mm 者，良、恶性各占半数；>15mm 者95％为恶性。他指出对洞壁最厚处的测量有鉴别诊断意义。CT 扫描对空洞显示更敏感，尤其是薄层高分辨率CT 可进一步显示空洞的细节，对鉴别诊断甚有帮助。

如上所述，空洞壁的厚度对良、恶性病变的鉴别有一定意义，CT 测量壁的厚度较准确。一般而言，壁厚<4mm 的空洞倾向于良性，>15mm 的空洞倾向于恶性。不论壁的厚薄，如显示内壁不规则，尤其是有壁结节，则为癌性空洞的重要依据。高分辨率CT 显示壁结节的能力远远胜过平片和体层摄影。

2. 肿瘤-肺交界带的CT 表现

肺癌瘤体与周围肺交界带的CT 表现包括瘤灶、瘤灶边缘的形态与瘤灶周围肺组织(即紧靠肿瘤的周围肺)的改变。CT 对该领域的显示比常规 X 线胸片和体层摄影更为清楚和敏感，但必须强调应用合适的技术参数和窗口技术，如若窗宽、窗位选择不当，交界带的细节将损失；另外，扫描层厚要尽量薄，对肺小结节务必采用薄层高分辨率CT，常规10mm 层厚扫描，对细节的显示非常不利。

肿瘤-肺交界带的CT 表现与肺癌的生长方式相关。一般而论，肿瘤以堆集式生长为主时，瘤体边缘光整；而以伏壁式生长的肺癌则边缘不整。归纳起来，肿瘤-肺交界带的CT 表现有以下几点。

(1) 毛刺征(spiculated sign)　从肺窗上观察，毛刺征表现为自瘤灶边缘向周围肺伸展，呈放射状、无分支的细短线条影，近瘤体处略粗(图7-7A、B、C)。但并不是所有层面或整个一周都可清楚显示，往往以远肺门侧显示概率最高。而常规10mm 层厚的CT 扫描，常表现为晕圈状或毛刷状。国内一组52 例小肺癌高分辨率CT 与病理切片对照研究发现，病灶邻近2～3cm 范围内，肺泡壁、小叶间隔相互聚集靠向瘤体，呈收网状。光镜下见肿瘤细胞浸润瘤体周围肺支架结构，同时见炎性反应及肺气肿。气肿带宽窄不一，在某一扫描层只能显示一部分。在气肿带背景上可见毛刺样改变，称放射冠，为病灶内瘢痕收缩，将邻近小叶间隔等牵拉所致。

一般认为，周围肺肿块见毛刺影高度提示恶性。周围型小肺癌的高分辨率CT 扫描图上，毛刺征检出率为90.3％，其中以腺癌发生率(93.9％)最高。有学者注意到，肺癌在开始时边缘锐利，后因宿主对肿瘤的反应而出现边缘模糊，形成毛刺。肿瘤部分或全部边缘清楚者，CT 扫描图上肿瘤轮廓的表现就如同铅笔所绘，多见于堆积式生长为主的鳞癌、未分化癌、类癌和部分腺癌，瘤体挤压肿瘤-肺交界带内的肺泡壁及小叶间隔，使肺泡萎陷、靠拢，形成假包膜。假包膜处如没有肺泡壁和小叶间隔增生及炎性反应时，CT 图像上瘤周清晰。这种情况以瘤径>3cm 时相对多见。

(2) 分叶征(lobulated sign)　表现为肿瘤边缘凹凸不平，呈花瓣状突出；相邻两个突出之间为相对凹入的切迹，切迹处有的可见肺血管进入(图7-8)。分叶突出部分与扫描层部分相切时可见自肿瘤边缘突向肺野，呈尖角状的棘状突起，典型者其边缘隆起，此时部分病例在肺窗上观察可见较粗毛刺影与棘突相连。细小分叶以高分辨率CT 扫描显示明确，但并不是所有层面都能显示，因此，观察时应连续观察相邻层面。在小肺癌组，分叶

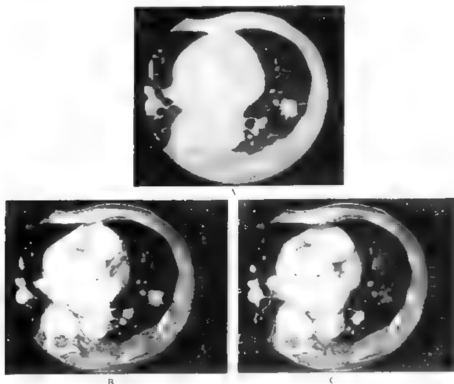


图7-7 毛刺征[胸部CT增强扫描(高分辨率肺窗及纵隔窗)]
与图7-15为同一病例，肿块增强后CT值为114Hu，可见毛刺征及周围血管增多，双侧胸腔可见弧形水样密度

征的高分辨率CT检出率为96%。一般瘤径在1~4 cm时就可见此征。研究表明，分叶最外缘，相当于高分辨率CT图像上棘突处，与肿瘤生长的先端部位，可见向邻近肺浸润的肿瘤组织。有时尽管肺窗上见块影轮廓清晰，纵隔窗见钙化，但分叶明显时仍强烈支持肺癌，其准确性在79.6%以上。

病理对照研究证实，分叶是由于肿瘤演进过程中，所处空间位置上瘤体各部位受的阻力不一，生长速度不均所形成。但某些炎性肿块如结核球、炎性假瘤等也可见浅分叶表现。总之，肿瘤-肺交界带的形态学改变主要取决于肿瘤的生长方式和宿主的反应。通常在纵隔窗上重点观察肿块的分叶与棘状突起，在肺窗上重点显示病灶边缘毛刺征。

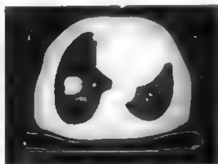


图7-8 分叶征 胸部CT增强扫描(肺窗)]
右肺下叶外基底段周围型肺癌，肿块呈分叶状，可见毛刺征。手术病理：腺癌

除毛刺表现外，病灶边缘可清楚或模糊，模糊者以肿块近胸膜一侧多见。其病理学基础较

复杂，可能与淋巴逆流致胸膜或小叶间隔增厚等有关。此乃肿瘤-肺交界带CT 表现中的非典型表现，发生率为23.1%，易被误诊为炎性病灶。常与毛刺征同时出现。

对肿瘤-肺交界带的显示是调高分辨率CT 扫描的优势。其对肿瘤-肺界面显示与大体标本肉眼所见相仿，分叶、毛刺为肺癌可靠征象。

3. 肿瘤邻近结构改变的CT 表现

(1) 胸膜改变　最常见的是胸膜凹陷，其次为肿瘤的胸膜浸润和播散。

胸膜凹陷的病理基础一般认为系瘤灶内纤维瘢痕组织收缩造成。瘢痕收缩力通过瘤体邻近纤维网架传递到脏层胸膜面，将脏层胸膜拉向瘤灶。凹入处与壁层胸膜间构成空隙，内为生理性液体充填。凹入中心周围肺组织具有弹性，以及在凹入过程中凹入区所受阻力不一，凹入区呈现为不规则的多条沟槽。凹入中心一般较深，多与瘤体相连。偏离凹入中心时，周围肺膨胀填挤凹入区。因此，凹陷中心和其周围沟槽构成胸膜凹陷的完整形态。

胸膜凹陷的中心与肿瘤发生的部位相关，因此，近肺尖、横膈和叶间胸膜处的肺癌产生的胸膜凹陷与其他区域胸膜凹陷的CT 表现不完全相同。这是因为胸膜凹入的方向与CT 扫描层面的位置关系决定了完整胸膜凹陷的CT 表现。当凹入中心与扫描层平行时见典型胸膜凹陷征(pleural identation sign)，即瘤灶与邻近胸壁间见三角形影或称喇叭口，喇叭颈与线影相连。扫描层偏离凹陷中心时，线状影由一条分为两条或两条以上，有时见其与瘤体渐分开，三角形影由大变小，分成两个以上小三角形。由凹陷中心及凹陷周围构成的CT 图像充分反映了完整胸膜凹陷的大体病理形态。当凹入中心方向与扫描层呈垂直关系时，胸膜凹陷则呈条形影，反映的是胸膜凹陷的正位观，主要见于肺尖及横膈部位的肿瘤。主裂胸膜凹陷时，尽管术后标本上胸膜凹陷明显，但因凹入区被邻近肺叶代偿充填，一般不形成凹入空间，使液体无法滞留，故CT 图像上只见主裂胸膜向瘤灶处倾斜或僵直，贴近瘤体。少数因凹入主裂胸膜邻近肺代偿失调，也可出现主裂胸膜凹陷的典型表现。肺内不同部位的肿瘤致胸膜凹陷的中心位置不一，此可能与肿瘤所在肺段支气管行程有关，段性肺不张可能参与胸膜凹陷的形成[33]。

关于胸膜凹陷征的诊断价值，目前仍有争论。根据一组110 例周围型小肺癌高分辨率CT、常规CT 与病理对照的研究资料，完整胸膜凹陷征在小肺癌组检出率为57.7%，主要见于腺癌(70%)。而常规CT 扫描组未能显示出完整的胸膜凹陷表现。因此，我们不主张将肺内瘤灶与胸壁间的线状影均称做胸膜凹陷征。若将瘤灶与胸壁间的线状影均看成是胸膜凹陷征，则只能削减胸膜凹陷征的特异性，降低其诊断价值。CT 的检查方法对完整胸膜凹陷的显示极为关键，我们强调推广高分辨率CT 检查，且扫描范围需包括整个病灶范围，对此螺旋高分辨CT 最为理想。

胸膜浸润见于胸膜下肿瘤或肿瘤体积增大直接浸润壁层胸膜，常表现肿块与胸壁间胸膜线消失，与胸壁广基相贴，交角变钝，深吸气与深呼气扫描时肿块与胸壁关系无改变。但要指出的是，这些表现作为常规CT 扫描诊断胸壁有无肿瘤浸润，有时很不可靠。肿瘤进一步发展可侵犯胸壁。

(2) 周围型肺癌邻近血管、支气管改变　近年来，周围型肺癌瘤灶周围血管、支气管可相互聚拢。当血管、支气管走向与扫描层平行时较为典型。此形成机制多认为与肿瘤

内成纤维化反应有关。在连续系列薄层扫描图上，见肿块邻近肺静脉中断、包绕时，常提示恶性结节。理由是周围型肺癌直径在3cm左右时，60%以上累及两个以上相邻肺段，即使肿瘤位于某一肺段内，也可能累及相邻亚段。肺静脉为肺段或亚肺段的边界，故肺静脉易受肿瘤侵犯。常规CT扫描不能满意显示，最理想的是螺旋CT技术。

周围型肺癌瘤灶与支气管的关系可归纳如下：1.支气管伸达肿瘤边缘并被肿瘤阻断；2.支气管伸入瘤体内，肿瘤沿支气管壁浸润，管壁不规则增厚，管腔不规则狭窄；3.肿瘤推挤支气管，呈手抱球状。上述三种表现是最常见的肿瘤与支气管的关系，并不是所有周围型肺癌病例的CT图像均能显示，主要决定于支气管行走方向与扫描层面的关系。

4. 不同组织类型肺癌的CT表现

(1) 鳞癌　大多数为中央型，发生在肺周围者仅占35%。体积往往较大，直径可达13cm，为各类型肺癌体积最大者。多数边界清，中央常见坏死、液化，形成空洞。癌性空洞中，鳞癌占82%。肿瘤位于上叶时可见，空洞更常见，其洞壁厚，内壁不规则，空洞直径可达10cm。可出现胸膜凹陷，但不如腺癌典型。邻近血管和支气管扭曲聚集较轻。远处转移相对少见。

(2) 腺癌　占肺癌的25%～30%，在周围型肺癌中占64%。一般认为，周围型腺癌除继发浸润或压迫支气管外，一般早期与支气管无关，这可能是腺癌早期痰检或支气管灌洗阴性的原因。CT图像上常表现为圆形或椭圆形，直径<4cm，分叶，毛刺，胸膜凹陷较为明显。有时可见多发灶，系在多处瘢痕基础上发展或肺内转移所致。

当腺癌以周围型小结节的形式出现时，其生长速度可相当缓慢，或在一定时间内相对稳定，有的在几年后才突然增大，常易被误诊。因此，阅片分析时复习和比较既往X线胸片和CT图像十分重要。一般认为，这种相对稳定的现象可能是肿瘤内继发成纤维化反应所致。

腺癌中，有一种特殊类型，即细支气管肺泡癌，又称细支气管肺癌或肺泡癌，病理上来自两种类型细胞，即Ⅱ型肺泡上皮细胞和细支气管无纤毛柱状上皮细胞(又称Clara cell)。肿瘤沿肺泡壁及间隔生长，不破坏肺支架结构。瘤内常发生成纤维化反应，胸膜凹陷明显。CT表现有三种类型，即孤立结节型、浸润实变型和广泛型。孤立结节型者(图7-9)，病灶呈周围型分布，近胸膜下，病灶中常可见支气管充气征，边缘不规则，分叶，毛刺征常见，可见多数索条状影，有的与胸膜面接触，与肿瘤成纤维化反应有关。上述CT表现与其他类型肺癌往往不易区别。孤立型在肺泡癌中最多见，占40%～50%。浸润实变型可表现为片状或亚肺段、肺段甚至肺叶形态分布，在晚期亦可累及一侧肺的大部分。因有多量黏液分泌，故病灶密度较低(低于肌肉)，平扫就可显示其中血管影，增强扫描时血管影更突出，呈高密度管状结构，见分支行程

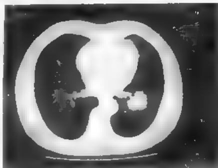


图7-9　左下叶肺泡癌并肺门淋巴结转移[胸部CT增强扫描(肺窗)]

左肺下叶背段基底上见结节状病灶，直径…cm，边缘模糊，有支气管通过。手术病理：肺泡癌

达3cm以上。此征的出现可提示细支气管肺泡癌，文献报道其特异性为92.3%。另有学者发现，在增强CT图像上，细支气管肺泡癌病灶的CT值比其中增强的血管影CT值差96Hu，而肺部其他疾病所致的肺实变（密度与肌肉相似）与增强的血管CT值比，相差40Hu以下。有时实变灶内可见到充气的细支气管影，呈树枝状分布。若支气管内充满黏液，谓支气管黏液征。其密度高于气体，而低于实变灶，增强扫描时，对比更为明显。CT显示上述征象远较X线胸片清晰，有时发现病变并不局限于一段或一叶。与其他原因引起的肺实变病灶如肺炎、肺水肿等鉴别时，应结合病史、随访结果等，但最终要靠活检证实。

（3）大细胞癌　占肺癌病例的17%。CT表现与腺癌相似，最常见的表现为周围型肿块，生长迅速，肿块直径常大于4cm，肿块边缘分叶，少见空洞。与腺癌不同的是远处转移较晚。到发现时属第Ⅰ期者仅占2%，手术不能切除者占19%。

（4）小细胞癌　占肺癌总数的20%～30%，一般早期就有淋巴结和血行转移，确诊时或肺部症状出现前往往已发生广泛转移。原发灶一般很小而难以由常规X线检查发现，有时CT检查亦难发现。因病灶起自段支气管内，管腔无狭窄，便阻征象。不少病例，病灶侵及肺门部，与肿大淋巴结相互融合而不能分辨，即使在手术中也难以分辨。痰检常为阴性。X线及CT检查见同侧肺门和（或）纵隔淋巴结肿大征象，86%的病例见肺门和纵隔肿大淋巴结融合，可发展成纵隔内巨大肿块，将大血管包绕，使气道受压。1/4病例可见胸水。

小细胞癌表现为周围型肿块者只占14%。CT扫描见外周肺内肿块的同时，常见肺门、纵隔淋巴结明显肿大。

小细胞癌在检出时出现脑部转移者有10%～15%，在病程中另有50%发生脑转移，骨髓转移占50%，也可转移到对侧肺、肾上腺、肝等处。

（5）肺上沟瘤　又名Pancoast肿瘤，为周围型肺癌中的一种特殊类型（图7-10）。肿瘤位于上肺尖段胸腔顶部，沿胸膜顶下蔓延生长。须注意肺上沟并非真正的解剖学名称，该处相当于肺尖部，贴近胸膜顶。由于肺尖部空间甚小，肿瘤长大时，易早期侵及周围结构而产生相应的症状，例如：侵犯局部胸膜、胸壁、肋骨或胸椎时，产生局部或颈肩部疼痛；侵及邻近的臂丛神经及交感神经，则出现Horner综合征。发病年龄范围同常见型肺癌，细胞类型中以鳞癌多见，男性显著多于女性。

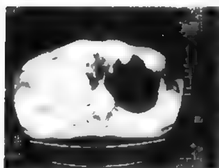


图7-10　右肺上沟癌合并同侧第2肋及肺门、纵隔淋巴结转移，胸部CT平扫（纵隔窗）］右肺尖肿物直径约1km，有分叶和毛刺，右第2肋骨质破坏，肺门和纵隔淋巴结增大

肺尖部肿块在CT图像上有时呈分叶及不规则边缘。因肺上沟处空间较小，故肿块在生长发展过程中常累及纵隔、胸椎、胸膜、胸壁、神经、血管甚至下颈部结构。若累及肋骨或椎体及其附件，则见相应骨骼有骨质破坏，注意需用骨窗观察，以免漏诊。若斜角肌之间的脂肪层消失，或有局部软组织肿块，则提示臂丛神经受累。增强扫描可观察肿瘤与邻近血管的关系。因锁骨下动脉在肺尖处几乎与CT的扫描层面平行，故需用薄层扫描。血管明显受侵时表现为管腔狭窄或边缘不规则，或血管被

抬高。薄层增强扫描后冠状面重建图像有助于判断肿块的确切范围以及与邻近结构的关系。MRI 检查由于其有三维显像的能力，以及软组织结构显示特别清晰，所以在判断肿瘤的大小、部位方面，以及显示神经、血管的受累情况方面，优于CT 横断面扫描图像，且不需要碘造影剂。

5. 肿块大小与倍增时间

一般将肿块中最大径<3cm 的称为结节灶，>3cm 者称为球形肿块。病灶大小决定其被显示的概率，在病灶定性方面意义并不大，但与预后直接相关，直径<2cm 者术后5年生存率可达80%。病灶直径<3cm 者占周围型肺癌的31%。

对于胸外科医生而言，从CT 角度明确病灶的部位、淋巴结肿大情况及瘤体与大血管的关系，比了解病灶大小更重要。

当肺部孤立性结节的性质不能确定时，一是尽可能争取做活检，获得病理资料。当高度怀疑肺癌时，有人主张尽早手术探查和切除。二是随访(CT 或X 线胸片检查)，观察其大小和形态的改变。一般而言，良性病变如慢性肉芽肿和良性肿瘤生长缓慢，而恶性肿瘤生长较快。通常以肿瘤体积的倍增时间来衡量其生长速度。肿瘤体积增加1 倍，相当于其原直径增加25%。根据大量资料统计，肺癌的倍增时间平均为4 个月(1～18 个月)。各组织细胞类型肺癌的平均倍增时间有所不同，小细胞癌约1 个月，大细胞癌和鳞癌约3 个月，而腺癌为4～5 个月，肺泡癌可长达1～2 年。有人估计至少80%的肺癌，其倍增时间在6 个月以内。上述资料的重要性在于：①合理掌握随访时间和周期，初次随访应该是1 个月，随后分别为3、6、12、18 和24 个月；②1 个月之内肿块大小发生明显变化，以及24 个月内肿块大小变化不明显的，基本上可排除肺癌诊断，个别病例可例外。

6. 周围型肺癌不常见的CT 表现

肺癌的CT 表现多种多样。某些为典型的常见表现，基本上据其可做出准确的术前诊断；但有些为不典型或不常见的表现，如不认识，可能造成误诊。

(1) 病灶消退或缩小　肺癌自发性消散应符合以下标准：①具有第1 次X 线胸片或CT 上明确的肿块性病灶；②有组织学诊断；③除诊断性活检外，完全未接受治疗。至今符合以上标准的文献报道仅4 例，说明相当罕见。偶尔肺癌在复查中可自发性缩小，其机制还不完全明了。一般认为，肿块自行缩小的，应考虑良性病变(肾癌、甲状腺癌转移例外)。

(2) 半月征或空气半月征(air crescent sign)　该征象与癌性空洞的产生有关，常与曲菌球等相混淆。

(3) 气腔充盈或肺泡像　见于支气管肺泡癌，表现为局限性段性或非段性实变。这种实变与急性气腔实变(如大叶性肺炎、水肿、出血)表现相仿，极易误诊。临床上见大量白色黏性或水样痰，称支气管黏液溢，发生率为5%～63%。

(4) 卫星灶(satellite foci)　多个小结节聚集在一起，分布在主病灶周围，称卫星灶。这种表现常认为是炎性病灶之特点，尤多见于肺结核。据统计，有卫星灶的病灶中结核球约占10%，而非结核灶占8%，肺癌占1%。

(5) 多个边缘清楚的结节或肿块　见到这种表现一般常提示转移性疾病。在原发性肺癌中出现这种改变的有三种情况：①细支气管肺泡癌，尽管本型肺癌在原发性肺癌中

只占0.5%～9.0%，但近1/4病例呈多发结节或肿块，亦可见多发空洞。多数认为其起源是单一的，而多发是经气道播散所致。②各型原发肺癌血源性肺内播散，早期不常见，大约10%的远处转移患者亦可见肺内转移。③多原发性肺癌，发生率为0.72%～3.60%。多原发灶的细胞类型相同也可以不同。有人估计10%～32%的肺癌切除后生存下来的患者可发生第2个原发灶，因此，在先前患肺癌的患者新近出现了一个结节灶并非一定就是转移灶或复发，而有可能是一个新的原发灶。近年研究发现，有22%的腺癌患者可有多个原发灶，其中33%为同时发生。

（6）自发气胸　占肺癌患者的0.48%。可能为瘤周肺泡过度膨胀、充气而破裂所致，更可能为外周型肺癌坏死空洞形成，产生支气管胸膜瘘所致。自发性气胸可以是某些肺癌患者的首发表现，但大多数患者出现该征象时已进入晚期。

（7）肺梗死　肺癌时常见肺动脉受累。据统计，受累肺动脉中肺动脉主干占18%，叶和段肺动脉占53%。肺动脉受累致受累肺灌注不足，局部低氧又可引起反射性血管痉挛，进而发生肺梗死。在CT图上，肺梗死呈现哑铃形影。另外，瘤栓亦可致肺梗死发生。

7. 肺癌的转移(只涉及周围型肺癌)

（1）胸膜和胸壁的浸润　周围型肺癌胸壁受累一般不属于手术禁忌证，如果能完全切除受累胸壁，可延长生存期。故术前明确胸壁受累的程度和范围，对手术方案的制定很重要。在显示肿块与胸壁、胸膜腔的关系方面，CT明显优于X线胸片检查，可是CT判断肺癌胸壁受累的准确性只有39%。一般评判的标准有：①肿块与胸膜面所成夹角及肿块与胸膜接触的界面长度。一般认为夹角为钝角，接触面长度>3cm。该征象敏感性高，但特异性低。②相应区域的胸膜增厚。经比较常见，可以是壁层胸膜受累。其特异性亦低，多为良性反应性改变，可因继发感染、出血等所致。③肿块与其邻近胸膜间脂肪间隙的存在与否。此对诊断有一定帮助。如果该脂肪间隙消失或密度增高，胸壁有可能受侵，尤其呈锯齿状受侵的可能性大，但有时不一定有真正的浸润，有可能为继发炎症浸润或粘连。④肋骨、胸骨或椎体破坏或胸壁肿块。此乃诊断胸壁受侵最有价值的征象。若CT图像上出现了此征象，则几乎可以肯定诊断。

综合上述各点进行全面分析，对肺癌直接侵犯邻近胸壁，CT检查的敏感性为87%，特异性为59%，总的准确率为68%。如果结合患者相应胸部疼痛考虑，则其敏感性为73%，特异性为88%，准确性为83%。CT检查的弱点是难以区分肿瘤紧贴胸膜还是侵犯胸膜、胸壁[14]。在检查技术上可采取少量人工气胸后行CT扫描，以明确原发肿瘤是否直接侵犯胸壁。如果在人工气胸状态下行肿瘤区域CT扫描，见肿瘤与胸膜(壁层胸膜)仍紧密相连，则提示胸壁受侵。但这点亦并非特征性表现，因为粘连的性质有时难定。超高速电影CT的应用，可帮助观察在呼吸状态下瘤块与胸壁的运动关系，从而确定肿块是否固定在胸壁上。

在原发性肺癌中，胸膜受累发生率为8%～15%，常表现为胸水，偶尔，周围型肺癌(尤其是腺癌)侵犯胸膜时，呈弥漫性实性肿块，有时与胸膜间皮瘤相似，此发生率为0.56%。

（2）纵隔的直接侵犯　CT判断纵隔受侵的标准不同，其敏感性和特异性显然有异，有学者将肿块贴紧纵隔和浸润血管，以及肿块与纵隔缘间脂肪层消失作为标准来诊断，结果其敏感性为68%，特异性为72%，准确性为50%～70%。当然检测手段亦重要，我们主张用动态团注技术或螺旋CT扫描，可更理想地显示肿块和大血管的关系。一般纵

隔、肺门淋巴结肿大的诊断准确性较高。

(3) 纵隔、肺门淋巴结转移　CT 对纵隔、肺门淋巴结肿大的诊断准确性较高。一般纵隔淋巴结在团注动态CT 图像上呈无强化的椭圆形软组织密度,其周围为纵隔脂肪。了解其大小,可测量淋巴结的长径和短径。有学者认为测量短径比测量长径更准确,因为淋巴结长径的测量值更依赖于淋巴结的空间位置与CT 切层的关系,而其短径受空间位置影响较小。多数人认为,正常纵隔淋巴结的短径接近10mm,其长径<11mm 者占95%。CT与尸检对照研究发现,两种方法在显示纵隔淋巴结数量上,纵隔右侧的呈正相关,而纵隔左侧淋巴结的显示两种方法间有差别,即CT 显示纵隔左侧较小的淋巴结较困难[14]。

关于CT 检测纵隔、肺门淋巴结转移的敏感性与特异性,国内、外报道均不一致,原因是各学者判定淋巴结转移的标准不一,研究方法各异。当然其研究过程也十分复杂,要求:CT 医生进行周密的检查,认真阅片;胸外科医生探查仔细,将所切除的淋巴结认真分组、标记;病理科医生密切配合,关键是全面取材。其中一环疏漏,就会影响研究结果。国内王天玉等曾就此作过研究,他们判断淋巴结肿大的标准是淋巴结直径>1cm,考虑有转移的可能,其敏感性为67.85%,特异性为96.29%,准确率达81.80%。CT 对肺门淋巴结转移的敏感性较低,大多认为可能系CT 机分辨率有限,或因技术原因显示不佳及主观认识不足。随着CT 技术的发展、检查手段的进步,对肺门结构的显示会更满意。在检查技术方面我们仍强调用团注动态或螺旋CT 快速扫描,此法可满意地将肺门血管与肿大淋巴结区分。

要注意的是,淋巴结的肿大不一定就是肿瘤转移。良性病变如炎性、炭末沉着病等都可有淋巴结肿大;肺癌镜下淋巴结转移时其外形大小亦可正常。CT 发现纵隔淋巴结大小正常而实际有转移者(即镜下型),占肺癌患者的8%～40%。

对于非小细胞型肺癌,肺内原发灶的部位与纵隔淋巴结发生转移的区组间存在某些关系。右上叶肺癌通常累及到同侧气管旁、奇静脉及隆突前淋巴结,越过中线到气管左前或血管前淋巴结者只占10%;右下肺癌常转移到左肺门、气管前、隆突下前、下肺韧带淋巴结;而左上叶肺癌中35%累及两侧纵隔淋巴结;左下肺叶的肺癌转移广泛,可转移到几乎所有的纵隔淋巴结。

(4) 肺癌的心脏转移　肺癌转移到心脏者占8%～10%。其有三条转移路径:①经血行播散;②经淋巴转移到心包和心肌;③经心包、胸膜直接侵犯心肌,或通过浸润肺静脉后伸入左心房。其中心包受累最常见,表现为心包积液,呈广泛或局限性心包增厚;还可有心包结节性肿块,单独出现,亦可伴心包积液。

(5) 肺癌肺内转移　肺癌可通过破坏叶间裂播散到相邻肺叶,亦可经血行或淋巴转移到同侧或对侧肺。肺癌对侧肺转移为晚期肺癌不能手术的指征。通常小的转移灶不能由X 线胸片发现,用CT 扫描显示最为理想。有时对侧肺结节或肿块可能为第2 个原发灶或为转移灶。穿刺活检有一定帮助。发现:确定的胸外肿瘤,1年以后肺内如见孤立结节,此时原发肺癌比胸外肿瘤肺转移更常见;相反,如果肺内出现多发灶,通常为转移瘤。但要注意的是,并不是所有的肺癌肺内转移灶都是圆球形或呈结节状,有时呈不典型表现。

(6) 肺癌胸外转移　这里所指的胸外是纵隔、肺以外的区域。终末期肺癌患者尸检发现,肺癌胸外转移者占93%,常见转移部位有肝(占10%～40%)、肾上腺(18%～38%)、

脑(8%～15%)、骨骼(38%)、腹膜后(11%～29%)、肾(16%～23%)等脏器。

肺癌肾上腺转移较常见,发生率为18%～38%,CT 易于显示。但目前国内尚未将肾上腺区作为肺癌患者CT 扫描的常规部位。肾上腺转移常呈双侧性,单侧转移时以左侧多见。临床大多无症状,常为偶尔发现,有时可有肾上腺功能不全。在非小细胞肺癌患者中术前发现肾上腺转移相当重要,有转移时可免去手术而做放射治疗。肺癌肾上腺转移灶CT 图像上可为软组织肿块,其密度均匀或不均匀,可见低密度区。转移灶可发生坏死,亦可有出血。在肺癌患者出现了两侧肾上腺肿块,则可确定为转移;若为单侧肾上腺肿块,则以转移可能性大些,但合并无功能性肾上腺腺瘤时,鉴别甚难。在非小细胞肺癌患者的肾上腺肿块中,有2/3 为肾上腺腺瘤。因此,必要时可在CT 导引下行穿刺活检,这对治疗方案的制定十分重要。

四、鉴别诊断

1. 中央型肺癌的鉴别诊断

导致成年人大支气管阻塞的最常见原因为中央型支气管肺癌,而支气管内膜结核、支气管腺瘤为少见,至于转移性肿瘤、淋巴瘤、结节病、支气管内肉芽肿、淀粉样变性、Wegener 肉芽肿等,更是罕见。下面仅对支气管内膜结核和支气管腺瘤,与中央型肺癌做鉴别诊断。

(1) 支气管内膜结核(endobronchial tuberculosis)　中央型肺癌的主要CT 征象为阻塞性肺气肿、阻塞性肺炎、阻塞性肺不张以及肺门部肿块形成,并常伴有肺门或纵隔的转移性淋巴结增大。CT 观察支气管受累情况较其他方法优越,表现为支气管壁局部增厚或向腔内突出的结节状影,其形态多不规则;也可表现为管壁的环形浸润增厚,常以一侧明显,导致管腔不规则狭窄或阻塞,但肿瘤常向管壁外生长,在局部形成肿块。病变常较局限,与正常支气管交界较明显。一般只有单一支气管受累。其导致的阻塞性肺气肿、肺炎、肺不张及继发性支气管扩张,仅限于狭窄或阻塞支气管所支配的范围。

支气管内膜结核者,由于支气管黏膜充血、水肿、溃疡、肉芽组织增生和瘢痕形成,引起支气管的狭窄和阻塞,从而导致远端的炎症和肺不张,有时依据X 线胸片鉴别相当困难,但CT 表现有一定特征:①病变范围较广,常有多个支气管受累,侵犯的长度也较长。②支气管常为狭窄和扩张相间。③支气管壁的增厚主要由黏膜病变造成,因此,常只见内径缩小,即狭窄和阻塞,但支气管外径一般不增大,局部无肿块。④有支气管播散,因此,所谓"阻塞性肺炎"常不局限于一个肺叶或肺段,并可见结节性病变和空洞形成。⑤肺门、纵隔常无淋巴结增大。如能结合临床或动态观察,鉴别多无困难。但在40 岁以上成年人,特别是男性吸烟患者,X 线胸片或CT 检查发现有支气管狭窄和相应的阻塞性改变时,痰检、纤维支气管镜检查和活检通常是必需的。

(2) 支气管腺瘤(bronchial adenoma)　支气管腺瘤也可引起支气管的狭窄和阻塞,完全阻塞以后,平片和体层片不能见其远端,而CT 尤其是增强CT 能观察其全貌。与肺癌的鉴别诊断主要有以下几点:①支气管腺瘤主要发生于主支气管和叶支气管,发生于肺段以下支气管者少见;②支气管腺瘤主要向腔内生长,表现为从一侧壁向腔内凸出的息肉状或弧形的充盈缺损,而肺癌主要表现为管壁增厚及管腔的向心性狭窄;③腺瘤表面光

滑,而肺癌表面多凹凸不平;④肺癌有时也可向腔内凸出,但基底较宽,而腺瘤的基底一般较窄。最后诊断仍然有赖于纤维支气管镜和活检。

2. 周围型肺癌的鉴别诊断

周围型肺癌,尤其是小肺癌的定性诊断,影像学检查发挥着重要的作用,CT 尤其是高分辨率CT 检查的意义更不容忽视。但是尽管如此,在周围型肺癌的诊断和鉴别诊断中仍然会遇到不少问题,因为没有一个征象是特异性的,只能提示良、恶性的可能性。有些征象可在良恶性病变中交叉重叠出现。但如能掌握良、恶性病变的主要形态学特点,根据其可靠性大小,进行综合分析,并充分运用合理的CT 检查技术获得更多的细节和信息,对大多数病例可得出一个比较明确的结论。

(1) 肺内孤立性结节(solitary pulmonary nodule,SPN)　其鉴别诊断一直是影像学的棘手问题,肿块的形态、边缘特征、内部结构、有无钙化及类型,肿块的周围状况,与血管的关系等,是鉴别诊断的重要因素,其中SPN 的边缘特征是鉴别诊断的要点之一[15~17]。有人将SPN 边缘分成四种类型:① Ⅰ型,边缘清晰光整;② Ⅱ型,边缘基本光整;③ Ⅲ型,边缘有不规则的波浪及少许毛刺;④ Ⅳ型,边缘极不规则和有很多毛刺。66 例Ⅰ型边缘的SPN 中78.8%良性,202 例Ⅱ型SPN 中57.7%为良性,218 例Ⅲ型和Ⅳ型SPN 中仅11.5%为良性。所以,一般认为Ⅰ型和Ⅱ型者常提示良性,Ⅲ型和Ⅳ型者即使符合其他良性标准,也应该定为不确定结节,须做进一步检查确定。Zerhouni 等还发现,80%的良性SPN 平均直径为2cm,恶性SPN 中仅15%直径小于1cm,在36 例直径3cm 以上结节中只有1 例为良性。故他们指出,大结节(直径>3cm)是很有意义的恶性征象。

胸膜凹陷征也是区分肺内结节良、恶性的重要依据。除少数结核外,典型胸膜凹陷征几乎都见于肺癌,而绝大多数的炎性肿块及约1/3 的结核球有胸膜的局限性增厚,肺癌则少见。

CT 值在SPN 定性诊断中的价值意见不一。目前,国内、外一些学者将研究的兴趣放在良、恶性结节强化程度的比较上,即利用增强扫描测量CT 值净增数,了解其在良、恶性SPN 中有无差别。张国祯等比较了良、恶性SPN 的CT 值增强的幅度,发现良性结节平均上升(9.86±7.26)Hu,恶性结节平均上升(33.42±9.52)Hu,两者差别显著。刘士远等测量了36 例周围型肺癌的CT 值,也提示恶性SPN 的CT 值增强幅度约为30.23Hu。由此可见,利用CT 值净增数鉴别肺内良、恶性结节是有一定价值的。

一般认为,SPN 如在两年内无明显生长或结节内有一定类型的钙化,可视为良性。常见的良性结节的钙化类型有中心致密钙巢、同心圆状钙化、爆米花样钙化及中心弥漫性钙化。X 线胸片诊断钙化的限度较大,而CT 密度分辨力高,可显示许多X 线胸片上不能发现的钙化。若肿块在X 线胸片上可清楚显示钙化,一般为良性肿块;若钙化仅在CT 图像上显示,X 线胸片检查不能发现,则提示肺癌的可能性很大,尤其是直径5cm 以上的肿块;体积较大的肿块若周边有结节状钙化,即使钙化在普通X 线胸片检查时可显示,也可能为肺癌。

肺血管与肿块的关系对判断SPN 性质也有很大帮助,凡与血管(尤其是肺静脉)发生

关系的结节，大多都是恶性的。

肺内孤立结节病灶的鉴别比较困难，其影像学征象很多，我们认为其中最有意义的有以下几项：①结节或肿块形态：肺癌结节绝大多数有明显分叶，而良性结节很少有分叶，即使有也较浅，或者是由多个结节融合而成。②边缘特征：肺癌结节边缘绝大多数清楚而不光整，表现为毛糙或毛刷状，边缘光整者不超过10%；而良性结节绝大多数的边缘光整或带有尖角或成锯齿状。少数肺癌结节边缘可模糊，但多局限于结节或肿块的远侧；而良性结节，若边缘模糊时，多表现全部边缘模糊。③内部结构：小的肺癌结节密度偏低且不均匀，而良性结节较小时密度均匀。结节呈弧形、环形、同心圆形或普遍均匀的钙化，几乎可肯定其为良性。④支气管或血管受累情况：与结节相邻支气管的截断阻塞，呈漏斗或鼠尾状狭窄，管壁局限性增厚，血管侵犯者多为恶性；与结节相连的支气管扩张与狭窄相间出现，而管壁无局限增厚者多为良性。结节远端的支气管扩张多无鉴别意义。⑤淋巴结受累情况：肺内有孤立性结节而肺门或纵隔多组淋巴结增大且超过1cm，首先考虑恶性，而良性孤立结节的纵隔多无淋巴结肿大。良性淋巴结增大（如原发结核或结节病等）在肺内多不表现为孤立结节。⑥肿块邻近组织改变：典型胸膜凹陷征常提示肺癌。⑦增强扫描检查：无强化倾向的一般为良性，明显强化(enhancement)者恶性的可能性大。

（2）肺内瘤　较少见，多为良性肿瘤恶变而来。绝大多数发生于肺的周边部，发现时常已很大，据统计，1/3瘤体直径在10cm以上。常为明显的分叶状肿块；边缘一般较光整，很少见毛刺现象。密度较均匀，但可发生坏死，形成大小不一的液化区，排空后形成厚壁空洞，内缘不规则，此为脂肪肉瘤最常见。钙化较肺癌多见，可为斑点状、片状、条状。由于多发生于周边，故引起肺不张、肺炎较少见，但较易侵犯胸膜，引起胸腔积液。

（3）肺内良性肿瘤　肺内良性肿瘤或肿瘤样病变种类很多，但发生率较低，占原发肿瘤的1%～10%。常见的有错构瘤(hamartoma)、动静脉瘘及支气管囊肿等。其共同特点是体积小，形态规则，常为圆形或椭圆形，生长缓慢，边缘光滑锐利。

错构瘤非真性肿瘤。CT表现为圆形或类圆形结节，边界光滑锐利，增强后强化不明显。25%～30%的病例可见钙化，典型者呈爆米花样。

（4）肺内炎性病变

1）结核球：是最常见的肺内炎性肉芽肿。一般直径在3cm以下，边界光滑，少数可局部模糊或有尖角；病灶内常可见到钙化，尤其是弧线状、环形或成层钙化，为特征性表现。病程很长的结核可表现为致密的钙化团块。内部无明显钙化者，CT平扫时CT值往往比一般软组织密度高。结核球无明显强化，而肺癌大多有明显的强化。结核球另一重要的诊断依据是：结节所在叶段或邻近叶段有病理形态多样的病灶，即有卫星灶存在。

2）球形干酪性肺炎：是没有被包膜包裹的一种干酪型结核。呈椭圆形或不规则状，或呈肺段形态。边缘不整齐，或有粗糙的锯齿或尖角，也可部分模糊。内部或有空洞形成或见到支气管充气征。CT增强扫描无明显强化。病变周围常有播散病灶。

3）炎性假瘤：是肺内非特异性慢性炎症的结局。可发生于任何部位、任何年龄，以女性多见，下叶好发。因有包膜，所以边界光整。其直径可从0.7cm至14cm，甚至占据整个肺叶。一般形态类圆，没有分叶，密度较高而均匀，增强后可有明显的强化，少数边缘可有尖角样粘连带。肺门及纵隔淋巴结无肿大。

4）机化性肺炎：是一种尚未形成假包膜的慢性炎症。形态以不规则者居多，边界大多

模糊，可有毛刺及尖角；有的可有支气管充气征。增强后有非常明显的强化。邻近胸膜可有明显粘连。

（杨有优　黄兆民）

第3节　磁共振诊断

一、磁共振在肺癌诊断中的价值

①磁共振（magnetic resonance imaging，MRI）具有三维成像的优点，加以血液流空效应，使其在显示纵隔心血管受累情况、鉴别肺门淋巴结和血管断面方面，比CT优越。可用于肺癌诊断的分期[18]。②MRI的T1加权图像（T1WI）分辨率较高，显示胸部正常解剖结构及其受累后变化较好，T2加权图像（T2WI）分辨率较差，但对肿块的定性，以及区分肿瘤的继发改变（如瘤内坏死或肿瘤阻塞性病变等），有一定优势。③冠状面及矢状面图像如角度合适，可相当于支气管断层，对支气管的浸润范围及狭窄程度均可提供可靠的信息；在淋巴结转移及纵隔心血管浸润程度的判断方面，对横断面起到补充作用。

二、中央型肺癌的MRI表现

MRI三维成像特点及其优良的软组织对比度，使其在显示中央型肺癌段以上支气管变化，肿块及阻塞性病变方面相当优越。

1. 对支气管病变的显示

一般来说，适合用CT诊断的病变，也可以采用MRI进行评价。包括发现肺门局部和轮廓的异常，确定肺门肿块，以及气管或血管的阻塞、移位等。正常气管、支气管及血管壁在MRI自旋回波（SE）T1或T2加权图像上均为中等信号，管腔为无信号区，如果解剖不明则很难区分。MRI可以显示气管及段以上的支气管；对管腔的狭窄或阻塞以及管壁的增厚往往显示更好（图7-11A、B、C、D），因为此时管壁被肿瘤组织浸润，而肿瘤组织含水分多，在MRI的T2WI上信号升高。在显示支气管狭窄及阻塞方面，MRI与CT的价值相仿，且一定角度的MRI冠状面或矢状面图像比支气管断层更直观清晰显示段以上支气管的变化，比常规CT扫描能获得更多信息。这首先表现在判断支气管是狭窄还是阻塞上，由于常规CT单一断面成像，有时易将狭窄误为阻塞，而MRI可以提供其他断面予以补充，使结论更加可靠。其次，由于MRI可以通过改变断面使之尽量与支气管断面平行，因此对支气管形态的显示也就避免了CT的不足。不过，目前较为普及的螺旋CT通过多轴面重组（MPR）及表面阴影显示（SSD）重建，解决了常规CT这方面的不足。MRI最大的优势是显示肺癌对支气管管壁的浸润范围，因为在MRI上肿瘤组织的信号与正常支气管壁有所差别，尤其是重T2加权像（重T2WI）上两者的对比更明显。MRI的主要缺点是空间分辨率低，不易显示段以下较小的支气管，对阻塞远端的支气管扩张性改变也难以显示。

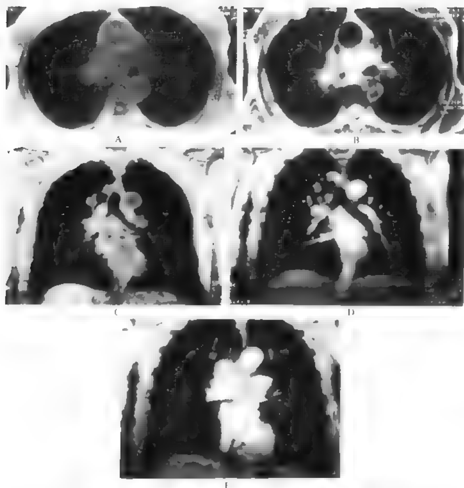


图7-11 右肺中央型肺癌并右肺门及纵隔淋巴结转移 胸部MRI平扫(A、B)及增强扫描(C、D、E)，右主支气管壁明显增厚，管腔变窄、闭塞，[illegible]，T1WI等信号，T2WI稍高信号，注射Gd-DTPA可见强化，[illegible]

2. 肺门肿块的MRI表现

MRI显示中央型肺癌的肺门肿块比常规CT优越，其原因有两个方面：一是纵隔心血管结构由于血液的流空效应而表现为低信号或无信号，给肿瘤的显示提供了一个良好的衬托；二是阻塞性肺炎及肺不张一般与肿块信号有所差异，在CT图像上肿块易被阻塞性病变掩盖。MRI三维成像的特点使其在判断肿块的大小、肿块与支气管的关系，以及肿块对周围结构的侵犯情况方面更为准确。肿块的外形多呈类圆形、椭圆形或不规则形，有的管壁浸润型肿瘤可无明显肿块，仅仅表现为不规则增厚。支气管与肿块的典型关系为：以支气管为轴心，肿瘤组织向四周浸润，致支气管狭窄或中断，肿瘤组织沿支气管壁向肺门

方向浸润蔓延，受累的支气管壁可以是三角形增厚，也可以是均匀或不规则的增厚。有部分支气管不一定伸进肿块，肿瘤组织往往偏一侧生长，支气管被推压移位。MRI良好的软组织对比度使其显示瘤灶内的坏死、出血及空洞更可靠。肿瘤组织在T1WI上呈现与肌肉相似的中等信号，在T2WI上信号呈不同程度的升高，信号一般不均匀。在长回波图像上，鳞癌信号多明显低，而腺癌及小细胞癌由于含水量较多，有相当一部分可保持比较高的信号状态。坏死在T1WI上为中低信号，T2WI随着回波的增加信号逐渐升高。出血在各个加权图像上基本都是高信号。空洞为无信号区，有感染时可见液平面。内壁凹凸不平，可见瘤结节。

3. 支气管阻塞性病变

MRI空间分辨率较差，对正常肺实质结构不能显示，因此无论是阻塞性肺气肿还是代偿性肺气肿，均无法显示。但MRI通过肿块轮廓及其与继发性病变的信号差异，可将肿块同阻塞性肺炎和(或)肺不张区分[19]。

关于MRI区分肺癌及阻塞性肺炎或肺不张的文章较多，各家报道差别较大。Levitt等发现MRI T2WI可以区分肿瘤及阻塞性炎症或肺不张；Bourgouin报道区分率达83%；而Tobler报道T2WI区分肺肿块与肺不张的成功率仅50%，明显低于CT(80%)。国内有人总结了114例肺癌的MRI表现，发生阻塞性肺炎的40例，肺不张33例。结果表明，MRI区分肺癌肿块与阻塞性病变的能力明显高于CT，总区分率明显高于Tobler，但低于Bourgouin。

关于阻塞性病变的信号也有很多分歧，Ross发现T1WI上有的阻塞性肺炎比肿瘤信号高，Cohen及Axel的报道与之相反，即T1WI上肺炎及肺不张比肿瘤信号低。Webs的结果提示，肺炎在T2WI上信号高于肿瘤。在上述114例资料中，肺炎的信号在T1WI上低于肿块者占多数，T2WI则以高于肿块者占多数。肺不张的信号在T1及T2加权图像上均以低于肿块者居多数。Bourgouin对阻塞性肺炎进行了更为详细的研究，他们对12例病人的肿块与炎症或不张肺，通过肉眼观察及计算测量判断区分的可能性，并与病理相对照，结果10例可以分辨(83%)。其中6例中央型肺癌有5例肿瘤与阻塞性炎症信号不同，4例形态学变化可提供辅助诊断信息。6例周围型肺癌均可通过信号强度的变化与阻塞性肺炎区分开，其中5例为胆固醇性肺炎(cholesterol pneumonia)。以上各例病人肿瘤与阻塞性炎症的差别在重T2WI上显示最好，T1WI及轻T2WI差别不显著。作者将不同序列上肿瘤与阻塞性炎症的信号强度经脂肪标准化后进行统计学处理，发现在T1及轻T2加权图像上，肿瘤与阻塞性炎症之间无显著差异($P>0.20$)，而在重T2加权像上肿瘤与阻塞性炎症，尤其是胆固醇性肺炎及黏液嵌塞与肿瘤间差别显著，这与肉眼观察的结果是一致的。阻塞性肺炎根据病期不同，分急性阻塞性炎症、机化性肺炎及胆固醇性肺炎等，其相应的MRI信号亦有所不同，这或许能够解释以上作者间结果的不同。肿瘤刚开始阻塞支气管时引起远侧支气管扩张，肺泡内黏液滞留，毛细血管扩张和浆液外渗及中性粒细胞浸润，形成急性炎症反应，这时的肺炎表现为T1、T2值均长，在T1WI上信号可能低于肿瘤，而T2WI上信号多高于肿瘤；此过程进行数周后，即炎症渗出物被淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞及纤维组织取代，形成机化性肺炎，此时，信号可能均低于肿瘤；随着病变的发展，含脂类的巨噬细胞充填于间质及肺泡，即形成胆固醇性肺炎。此时，可能在T1、T2加权图像上信号均

高于肿瘤。不同原因引起的肺不张信号强度亦不同。Herold 对照分析了17 例阻塞性肺不张及25 例非阻塞性肺不张，发现 T1WI 上两者差别不大；而在质子密度加权图像[N(H)WI]及T2 加权图像上，两者差别均非常显著，前者表现为高信号，后者则信号很低。

阻塞性肺炎或肺不张中的血管影在MRI 图像上为无或低信号区，肺门方向可见此条状信号区与肺静脉或肺动脉相连，不难辨认。黏液嵌塞在T1WI 上呈中低信号，T2WI 为条状高信号区，与条状的低信号血管影伴行。如支气管内无黏液嵌塞，则需通过与肺门血管及支气管的关系，方能判断。

总之，MRI 区分肺癌肿块与阻塞性病变的比例及其信号高低，受阻塞时间的长短及类型的影响，但MRI 的分辨率明显高于CT。

4. Gd-DTPA 增强 MRI 对中央型肺癌及其继发性病变的鉴别

MRI 的 T2WI 对肿块与阻塞性病变的区分率虽然最佳，但信噪比低，图像质量差。Gd-DTPA 增强后 T1WI 可克服 T2WI 图像质量差、伪影重的缺点，可提高诊断的准确性(图7-11C、D、E)。国外有些报道认为增强后 T1WI 鉴别率高于 T2WI。Maruta 等发现早期动态扫描对鉴别肿瘤与继发性改变最有帮助，但同时指出肿瘤的信号强度 时间曲线有一定模式，而继发性改变则相互差别很大，使得肿块与阻塞性病变的对比缺少规律性。究其原因，主要是水分含量和纤维化程度不同所致[20]。

三、周围型肺癌的MRI 表现

1. MRI 对周围型肺癌的发现及定位

前面已经提到，MRI 空间分辨率差，对肺实质结构基本不能显示，所以对于肺内直径1cm 以下的结节，MRI 一般显示比较困难。超过1cm 的结节MRI 基本都能够发现。由于MRI 不能显示肺的叶间裂，对段以下的支气管及其伴行的血管也显示不好，所以MRI 对周围型肺癌的定位准确性不如CT。

2. 病灶形态、边缘的显示

(1) 对病灶形态的显示　　周康荣等分析了39 例有同期CT 对照的周围型肺癌，其中MRI 显示病灶呈类圆形的占 80.7%，不规则形的占 21.05%，有分叶的占 71.8%(图7 12A、B、C、D)。CT 显示类圆形的占84.6%，不规则形的为15.4%，有分叶的为71.9%。可以看出：对分叶的显示两者相似；对不规则形的显示CT 不如MRI，可能与单一断面成像不能显示上下方向的不规则有关。当然，螺旋CT 及目前多层螺旋CT 的应用已经弥补了以上不足。

(2) 对病灶边缘的显示　　同样由于空间分辨率的问题，MRI 对周围型肺癌的瘤-肺交界面信息丢失严重，许多像毛刺等重要征象难于显示。我们39 例周围型肺癌MRI 显示边界光整或部分光整的占 35.9%(14 例)，CT 显示只有两例边界光整，占 5.1%。大多数MRI 显示边界光整的，在CT 上是毛糙边缘。在边缘毛糙的病例中MRI 显示毛刷状边缘的占15.4%(6/39)，CT 占53.8%(21/39)。统计结果表明，对边界光整及边界呈毛刷状的显示，MRI、CT 相差显著($P<0.05$)。CT 上显示的1 例灶周小片状影及2 例病灶远侧小片

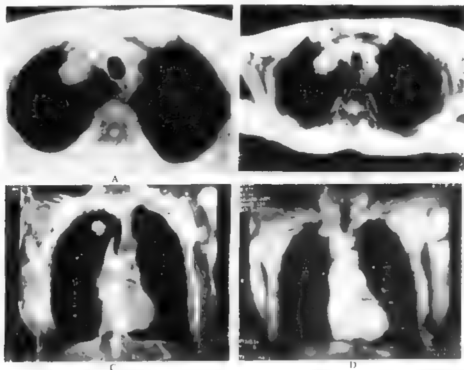


图7-12 右肺尖周围型肺癌[胸部MRI平扫(A、B)及增强扫描(C、D)]
右肺尖上腔静脉旁团状病灶，边缘毛刺状，直径约2.0cm，信号不均，T1WI为不均低信号，T2WI为不均高信号，上腔静脉受压。手术病理：腺癌

状影，MRI未能显示。9例灶周气肿，MRI无1例显示。5例肺纹聚拢，MRI只有1例显示。这些都说明显示病灶边缘的细微结构，MRI不如CT

3. 瘤体内部结构

MRI软组织对比度好，使其显示瘤灶内的坏死、纤维化、细支气管充气征比CT更敏感；但对钙化的显示不如CT。在有人总结的114例肺癌中：42例见到不同程度的坏死，占35.79%，表现为T1WI上中低信号，T2WI随回波时间(TE)增加信号逐渐升高，其边界模糊；发生空洞的5例，占4.2%；13例可见细支气管充气征，占7.37%，其中11例发生在腺癌及细支气管肺泡癌中，表现为肿块内细条状或分支状的低信号区；11例发生纤维化，占9.47%，判定标准是在T1、T2加权图像上均为低信号，而CT检查无钙化。CT扫描发现肿块内7例有钙化，MRI均未显示[2]。

4. 肺癌的信号模式及其意义

MRI自20世纪初应用于临床以来，由于心跳及呼吸运动的影响，其图像质量不如身体其他部位，因此，其应用于胸部疾病诊断价值的研究也落后于其他部位。报道较多的是

形态学研究及分期研究，对肺癌的信号模式及诊断价值多是泛泛而谈。MRI 信号模式及其区分不同组织类型肺癌的可行性的理论基础是，不同组织类型的肺癌其细胞结构及肿块构成不同，因而其组织特性如含水量、蛋白质状态等就可能不同，进而在MRI 图像上形成的信号强度及变化情况就会不同。肺癌在T1WI 上为中低信号，T2WI 上信号升高。关于信号高低的标准也无固定参照物，大多以脂肪为背景，也有的以肌肉为背景。以脂肪为背景，可能将肺癌信号统计得偏低；以肌肉为背景，则可能将信号统计得偏高。以相邻椎体为参照物，因椎体信号介于脂肪与肌肉之间，且相对稳定，可将肺癌的信号分出更多的层次。将肺癌肿块实质区的信号强度与相应水平的椎体比较，按高、中、低三个等级进行统计，在此基础上观察肿块随序列改变（T1WI 及 T2WI 四个回波共五个点）之信号变化情况，并比较各种组织类型之间的差别。为统计处理方便，按先后顺序将信号变化模式编号A～F。A 类信号：T1WI 中低信号，T2WI 信号升高后逐渐降低，共34 例，占 36.6%，其中鳞癌24 例（70.6%），腺癌5 例（14.7%），其他5 例（14.7%）。B 类信号：T1WI 中低信号，T2WI 升高后保持此状态，共 38 例，占 40.9%，其中鳞癌 10 例（26.3%），腺癌 18 例（47.4%），其他10 例（26.3%）。C 类信号：T1WI 为中低信号，T2WI 信号逐渐升高，只有1例腺癌，占1.1%。D 类信号：T1WI 为中等信号，T2WI 保持中信号，共9 例，占9.7%，其中鳞癌6 例，腺癌3 例。E 类信号：T1WI 高信号，T2WI 保持较高信号，共7 例，鳞癌及腺癌各3 例，其他1 例。F 类信号：T1WI 为高信号，T2WI 仍为高信号至长回波上才降低，共4 例，全部为腺癌。可以看出，肺癌信号模式主要是A、B 两类，占77.5%。其中鳞癌以A 为主，占55.8%；腺癌及其他类以B 为主，占52.9%及62.5%。统计学结果表明：以A 进行鉴别，鳞癌与腺癌可以区分，其他各类相互间不能区分；以B 进行鉴别，鳞癌与腺癌及其他类间可以区分，而后两者之间不能区分。以上结果表明，不同组织类型肺癌的信号模式及其变化规律不同，尤其是鳞癌与腺癌之间，可以据此加以鉴别[20,21]。

组织信号强度决定于MRI 仪的机型、技术参数及组织参数，后者包括氢质子密度、T1及 T2 弛豫时间。组织间的信号对比就是通过选择适当的机器参数[成像序列、重复时间（TR)、TE 等]，将组织固有参数的差别表现出来。水含量的不同（即质子密度的差异）是组织间信号强度差别的基础，例如：活肿瘤组织与坏死肿瘤之间的差别，就是由于水含量不同造成的；机化组织信号降低是因其水含量下降；肺慢性炎症组织 T1、T2 值比活体肺癌组织短，也是因水含量降低造成的。肺癌不同组织类型间的水含量也是不同的。由于腺癌多含有腺腔及黏液，所以其水含量比其他组织类型高；从肺癌大体标本切面腺癌软、鳞癌硬，也说明了这一点。水含量不同决定了组织有不同的T2 值，在T2WI 上有不同的信号强度。腺癌水含量大，在T2WI 上保持较高的信号状态；而鳞癌结构致密，信号多呈先升后降的模式。

5. MRI 的T2WI 点簇状高信号对周围型肺癌的诊断价值

不同组织类型的肺癌有着不同的预后及治疗措施，因此影像学的判断有一定意义，而X 线及CT 多无可靠指标。有人通过病理对照，前瞻分析了58 例周围型肺癌的MRI 信号强度特点，T2WI 上点簇状高信号对区分不同组织类型肺癌很有帮助。在T2WI 上共24 例在肿瘤实质内部见到簇状分布的圆点状高信号区，腺癌发生率60.7%，鳞癌只有14.3%，统计分析表明两者差别非常显著。此信号区有以下特点：第一，从分布上可从边缘至中心

任何部位；第二，大小多不超过0.2cm，而且边界清楚；第三，此信号区在T2WI 第一回波即为明显的高信号，其他回波保持高信号状态。从其信号特点看，它同坏死是完全不同的，因为坏死多发生在肿块中心，边界一般模糊，T2WI 随回波的增加信号逐渐变亮。大体标本切面无明显坏死及腔隙也证明了这一点。我们推测此信号区是腺腔较丰富，黏液分泌较多的区域。镜下病理显示：有此点簇状高信号的病例，其肿瘤实质及间质分布不均，区域性分布的丰富的腺腔及黏液湖被粗大的纤维间隔包围；而无此信号区的病例，其肿瘤实质分布相对较均匀。这就解释了为什么有的腺癌出现点簇状高信号，而另一些则没有[22~25]。

6. MRI 定量分析对肺癌的诊断价值

通过MRI 定量分析研究肺癌的弛豫机制及组织特性，在国外有不少尝试；但仅限于弛豫时间的研究，对肺癌的信号强度研究较少，而且信号强度及弛豫时间测量用脂肪或肌肉标准化后，有无诊断意义尚不清楚。有人以此为出发点，测量肺癌实体、肿瘤继发改变及转移淋巴结的信号强度及弛豫时间；并将各数值用脂肪及肌肉相关值标准化，探讨信号强度及弛豫时间测量对肺癌诊断及鉴别诊断的价值。为使测量误差减小至尽可能低的程度，我们采用以下措施：①每天工作前测量中心频率；②兴趣区测量时尽量选择结构均匀的组织区，并保证像素在30个以上；③避开运动伪影；④用二点法或二次测量法平均以减小误差；⑤对病变内不同信号区及其继发改变，应分别测量计算。病变在T1WI 上的信号强度，T2WI 四个回波上的信号强度，T1 值、T2 值及质子密度依次定义为X1～X8，相应各值的脂肪标准化后数值定义为X9～X16，肌肉标准化后数据定义为X17～X24。对X1～X24 分别先做总体方差分析，在此基础上对差别显著者进行两两比较，以评价各变量区分肺癌不同组织类型及其继发改变的可能性。

信号强度的测量表明：T1WI 及 T2WI 第一回波上的信号强度，在脂肪或肌肉标准化前后对各种病变均无鉴别诊断意义；其余变量能够区分的组织主要是胸水、肿瘤坏死及纤维化。对于各种不同组织类型的癌实体与转移淋巴结之间，癌实体与其继发改变之间，几乎每个变量都无法鉴别。

影响组织弛豫时间的因素很多：一方面是来自组织的，例如水含量，体内的理化环境及电解质浓度，甚至细胞的繁殖周期都可改变组织的弛豫时间，尤其T1 及质子密度具有很大的不稳定性；另一方面是来自测量时的误差，包括机器的场强、型号，每天磁场的均匀性，各个病人身体体型的不同，胸内病变大小形态的差异，心脏、呼吸运动的影响，以及每次测量时取样误差等，均可改变测量的结果。因此，国外利用弛豫时间测量进行鉴别诊断的研究多认为，肺癌及许多病变间弛豫时间相互重叠很大，诊断价值有限。除测量病变的弛豫时间及信号强度绝对值外，对这些值用脂肪及肌肉标准化后再进行比较，尽管如此，从有鉴别意义的变量来看，能够区分的病变主要是胸水、肿瘤坏死及纤维化等，而这些病变肉眼观察也大多数能够区分。各种不同组织类型的癌实体之间，癌实体与其继发改变之间几乎都无法区分。因此，利用信号强度及弛豫时间的测量进行鉴别诊断的价值是有限的[23]。

7. MRI 增强对肺内孤立性结节的诊断和鉴别诊断价值

肺内孤立性结节(solitary pulmonary nodule，SPN)诊断是肺部影像检查中最常遇到

的问题，确定其良、恶性非常重要。目前，CT 尤其是薄层CT 在SPN 的非侵入性诊断与鉴别诊断方法中特异性和敏感性均较高；但是对表现不典型者仍有较高的误诊率。MRI 因空间分辨率差，加上肺本身信号低，对钙化不敏感，弛豫时间良、恶性多有重叠等原因，所以在现有技术条件下平扫MRI 鉴别SPN 的性质是不可靠的。有人采用Gd DTPA 增强MR 技术从形态学、强化程度、强化模式等方面探讨它对SPN 的鉴别诊断价值。

(1) 肺癌肿块本身的显示　Gd DTPA 增强后MRI 的质量大为改善，提高了MRI 的分辨率，对SPN 的细微形态学特征，如毛刺的显示尽管仍不如CT，但较平扫有很大提高。对病灶内部结构的显示优于平扫MRI。

(2) 良、恶性结节鉴别诊断的价值　MRI 平扫时，肺癌与结核瘤、错构瘤信号强度及变化模式多有重叠，难以区分。增强后根据结节的强化幅度及模式对鉴别诊断有一定帮助。鳞癌、腺癌的强化幅度为11.6%和68.9%，尤其是3cm 以下的肺癌表现为均匀的明显强化。病理基础主要是因为大部分肺癌病例肿瘤组织血供丰富，毛细血管通透性增强，以及肿瘤细胞有较大的细胞外间隙，吸收较多的Gd DTPA 分子，使T1 弛豫时间缩短，所以活肿瘤组织强化较显著[24,25]。

大部分良性肿块无明显强化或仅有轻微强化，结核瘤呈现环形包膜强化。某些错构瘤为少血管的软骨或钙化组织，因此吸收造影剂少，T1 改变不大，无强化或仅轻微强化，内部可见隔状相对高信号，表现成裂隙样分支伸入软骨组织内。这种错构瘤强化方式，国外也曾有报道，但均为小样本。病理对照显示肿瘤以软骨组织为主，含血管的结缔组织支架嵌于软骨组织内，是强化部分的病理基础。Cohen 和Aoki 等在骨软骨瘤T2WI 也见到高信号分隔，增强后隔强化明显，呈所谓"印戒"或弧状增强，两者的共同病理基础都是软骨间隙内含滋养血管的结缔组织，表明这种强化方式非错构瘤所特有。少数错构瘤含血管成分较多，也可出现明显强化。结核瘤强化模式的病理基础是内部为缺少或无血供的干酪样物质，外周仅为含少量血管的薄层纤维包膜，所以病灶内部无强化，表现为包膜的轻度环形强化。测定肺癌与结核瘤增强前后的T1 时间，可见前者明显缩短，而后者仅轻微缩短，两者相差显著。炎性假瘤强化程度个体差异很大。我们认为MRI 增强扫描有助于区分SPN 的性质，但需要更多病例经验的积累和总结。

四、肺癌外侵及转移的MRI 诊断

1. 胸膜胸壁受累的MRI 表现

肺癌侵犯胸膜的表现包括：第一，胸腔或心包积液；第二，邻近肿瘤处胸膜增厚或与肿瘤粘连；第三，胸膜结节或肿块。对于前两种情况，CT 与MRI 均无法区分是肺癌浸润引起或是良性病变引起，但第三种情况两者基本都能够判断。肺癌侵犯胸壁的表现是胸膜外脂肪消失，胸壁内看到软组织肿块或肋骨破坏。这些征象CT 及MRI 均能够显示，但对前者无特异性，对后两者有特异性。MRI 显示胸膜受累的总体准确性与CT 相似，两者互补，各有优点。MRI 对液体比较敏感，但对于少量的积液，由于呼吸运动的影响，易与伪影混淆。胸壁受累诊断标准与CT 相似，MRI 可从三个断面观察而组织分辨率高，所以准确性略高于CT，尤其是肺尖部病变。胸膜上转移的肿块或浸润胸壁在MRI 上均可看到信号的异常，T1WI 一般为中低信号，T2WI 信号明显升高，这对判断无破坏的胸壁浸润非常有意

义，因为此时肌肉为低信号，而受累的胸壁及肿块为高信号，对比非常明显。但由于MRI对肋骨不敏感，所以显示肋骨的破坏不如CT。Stiglbaure等报道MRI诊断胸膜受侵的敏感性为40%，特异性为93%；诊断胸壁受侵的敏感性为90%，特异性为86%。

2. 纵隔及心血管受累的MRI表现

肺癌直接侵犯纵隔的表现包括：原发肿瘤与纵隔广泛接触，纵隔脂肪线消失；纵隔胸膜或心包增厚；肿瘤侵入纵隔内，包绕血管、气管、食管等纵隔结构。同样，前两者是非特异性的，后者则较为可靠。关于MRI诊断纵隔大血管受累的标准各家报道不同，所以得出的结论也就差别较大。有人报道其准确性为93%，高于CT(89%)；也有人报道不如CT(分别为50%及56%)。Webs提出肿块与血管接触面大于1/4或长度大于3cm，即表示肿瘤累及纵隔，难以切除。国内卢光明通过手术对照，将肿块与血管的关系分成三个等级：①贴邻：肿块与血管间的脂肪间隙存在，血管壁清晰。②粘连：肿块与血管的间隙消失，接触面大于1/2。③包绕：瘤组织包绕血管1/2以上。其结果表明：12例MRI诊断贴邻的病例中，8例血管未受累，占66.7%；11例MRI诊断粘连的病例中，7例为纤维粘连，占63.6%，4例为癌性粘连；MRI诊断包绕的10例病人，手术证实血管均受不同程度的浸润，其中8例未能切除。我们认为这种标准的制定是可行的。由于CT受增强效果的影响较大，因此在区分血管内瘤栓与包绕时不如MRI直观，容易估计不足或过高。

3. 肺癌的淋巴转移

肺癌可经过淋巴系统转移至任何脏器，包括肺内、心脏、心包及胸膜等，但最常见最重要的是肺门及纵隔淋巴结的转移。正确判断病人的N_1、N_2，对决定肺癌的分期、治疗方案及预后有着重要意义[26]。

许多作者尝试着通过信号强度及弛豫时间区分转移淋巴结，大多数结果是否定的。即：MRI诊断转移淋巴结仍只能像CT一样主要根据大小，其信号强度及弛豫时间多与其他病变有较大重叠，对鉴别诊断无太大作用。

4. 肺癌的血行转移

肺癌破坏血管入血后可转移至肺内和(或)肺外的任何部位。肺内常见部位是胸膜、心包及肺实质，肺外的常见转移部位为肝、肾上腺、脑、骨骼等处。肺癌的胸内转移在以上的讨论中已述及，这里主要讨论肺外转移的情况。肺癌的远处转移对决定能否手术及其预后有着关键性的作用，转移的部位主要集中在头及腹部。因此，肺癌病人在初次行CT或MRI检查时，就应包括胸部及头、腹部，以便准确分期，避免不必要的手术。对脑内有无转移，MRI增强的敏感性高于MRI平扫，MRI平扫高于CT增强；对肝脏及肾上腺的敏感性，MRI与CT相似。但对于肾上腺MRI冠状面提供更多信息，尤其是单侧肾上腺的肿块，可以通过信号的差别提高其判断的准确性，因为恶性的肾上腺肿块在MRI的T2WI上多为高信号，而良性肿块大多是中低信号。对难以确定的病例，可在导引下进行穿刺活检。

肺癌的脑内转移大多为多发，单发者也时有发现。其中90%发生在幕上，少数可在幕下；瘤灶可在脑内，也可在脑膜。发生在幕上的一般在皮髓质交界处。瘤灶在CT平扫上为中低密度，增强后有明显强化，呈结节状或环形，周围可见大范围水肿。MRI的T1WI上

瘤灶为中低信号，T2WI 时水肿信号非常高，瘤灶信号虽然也升高，但幅度明显低于水肿区；增强后瘤灶显著强化，而水肿区无强化。脑内转移的检查手段从其敏感性来讲，依次为MRI 增强、MRI 平扫 T2 加权、MRI 平扫 T1 加权、CT 增强及 CT 平扫。

肝脏的转移一般为多发，其转移的特征与其他部位的转移没有什么差别。

肾上腺的转移以双侧者居多。肺癌患者如发现双侧的肾上腺结节或肿块，则基本可以断定为转移；如为单侧肿大或肿块，则在 CT 检查的基础上需进一步行 MRI 检查或穿刺。一般肾上腺的恶性肿块，包括转移，在 MRI 的 T2WI 上信号均比良性肿块高，而 CT 凭密度是难以区分良、恶性肿块，故 MRI 的特性要高于 CT。

骨骼转移以放射性核素扫描敏感性最高。有报道其发现转移可比X 线平片早半年，对怀疑的部位可选择性应用 CT 或 MRI，以进一步明确。

肺癌除经过淋巴及血行转移外，尚可经支气管及肺泡孔播散，主要见于细支气管肺泡癌，表现为双肺弥漫的结节、肿块或肺实变。

五、肺癌治疗后随访

肺癌治疗手段的不同主要取决于分期及细胞类型，其次尚受病人机体状况、经济条件等各方面的影响。临床症状及体征是评价治疗效果很重要的一方面，但形态学的变化更是客观的指标。

1. 手术后表现

肺癌术后 MRI 表现包括术后正常改变、胸部并发症及肿瘤复发。前者和其他肺部疾病术后改变相似。肺癌病人术后一般用 CT 随访，MRI 的作用主要是 CT 不能确定或有 CT 检查禁忌时。

(1) 胸壁术后一般改变　肺癌手术有剖胸探查、肺叶或全肺切除等。剖胸术后近期都有胸膜反应，如胸膜渗出、胸水以及胸膜腔中气体残留。胸膜反应可见于胸腔各处，而以后下胸腔为多见。若无并发症，则胸膜反应可逐渐消失，或遗留下很多的胸膜增厚和(或)粘连。轻微的胸膜反应及胸腔内气体，MRI 很难显示；但胸膜增厚以及胸水可以显示。肋骨切除后在局部层面上见肋骨部分骨质缺失，新生骨反应很难在 MRI 上得以显示。

(2) 肺部术后改变

1) 一般改变：肺组织切除术后，除上述胸膜反应外，还可见胸部结构的代偿性移位。切除的肺组织越多，代偿现象越明显。代偿现象包括术侧胸廓缩小、横膈抬高、纵隔器官移位、余肺的代偿性气肿及肺纹理的重新分布等。上述改变以全肺切除后表现最明显。左全肺切除术后，右肺可通过前纵隔及奇静脉食管隐窝突出，并使主动脉弓呈前后走向；右全肺切除术后，左肺通过前纵隔向右胸突出，纵隔右移且旋转，主动脉弓横向走行。

残腔为全肺切除术后另一重要表现。术后早期，残腔中有空气及反应性渗液，可见气液平面。气体吸收后存留液体。液体吸收过程，即残腔存留的时间长短，在各病人中有很大差别，通常可持续数年之久。有的病人在手术后8 年，CT 检查还见残腔中有液体。液体吸收后纤维组织形成，使残腔闭塞，此时纵隔移位更明显。不论是术后早期残腔内有较多液体存在，或是液体已被吸收而有纤维组织存在，均有术侧的壁层胸膜增厚，故残腔壁很

清楚；且纵隔胸膜呈凹陷状面对纵隔，犹如半透镜形或半月形。

2）术后并发症：

A．胸腔积液、积气：肺叶切除术后，若术侧余肺膨胀不佳或胸水产生过多，可有液气胸，随后，可因胸膜粘连而产生多发性局限性包裹积液及液气胸。MRI 可以清晰显示积液的部位和范围，以及胸腔引流管放置的位置是否有利于液体的引流等；同时，MRI 对软组织分辨率好，可在一定程度上判断积液性质，区分积液掩盖下的肺不张或肿块。

B．胸腔感染：术后胸水分泌过多且存留时间长，易导致感染。如术后有支气管胸膜瘘，则常并发脓胸或脓气胸。MRI 对积液成分和性质的判断有一定帮助。若有支气管胸膜瘘的存在，或为产气菌感染，CT 或 MRI 图像上可见液气胸或多发性液气胸与胸膜增厚。若全肺切除术后残腔感染，因炎性液体增加与气体共存，使残腔膨胀，纵隔胸膜由原来的凹向纵隔面变成直线状或凸向纵隔面。残腔积液膨胀的CT 或MRI 征象还可见于术后其他原因引起的积液，如血胸或乳糜胸。后两者无感染症状，典型者其内容物的MRI 信号也不相同，穿刺抽液送实验室检查有利于鉴别。

（3）肺癌术后肿瘤复发　　肺癌复发部位常见于切除肺的残端，表现为：肺门或纵隔支气管残端附近有软组织肿块，大小不一；有的位于残端支气管内，同时伴腔外肿块。其次是淋巴结转移。据文献报道，尸检材料发现因肺癌作部分肺叶或全肺切除的病人，50%～88%可见同侧胸腔内复发，77%～86%有纵隔淋巴结肿大，且可累及对侧淋巴结。若手术标本病理检查发现有淋巴结转移，则日后原处转移比远处转移多见，淋巴结肿大可压迫、推移附近的气管。复发病灶可见于术侧胸腔的任何部位（包括心包），也可见于全肺切除后的残腔中，表现为软组织肿块突入水样密度的残腔中。病灶近胸壁者可侵蚀破坏肋骨或胸椎，常伴胸水；也可通过血行转移到对侧肺，出现结节病灶或胸水。全肺切除术后，因纵隔明显移位，术侧胸腔呈一片致密影。尽管有些病例复发病灶已经很大，用常规X 线胸片及体层摄影仍很难发现。MRI 分辨出的组织层次丰富，有利于肺癌复发的判断；如果配合使用MRI 增强，则效果更佳。

2．化疗和（或）放疗后表现

化疗和（或）放疗后胸部CT 随访十分重要，可见大小的变化，有无胸部及淋巴结转移等，为临床医生继续治疗提供资料。但CT 经常碰到的难题是：不能有效区分肺内软组织块影是纤维化还是肿瘤复发。MRI 的敏感性和特异性在这方面要优于CT。因为纤维化含水分少，在T2WI 上为低信号；肿瘤则大多为高信号。如果能同时做MRI 增强，则更有把握。化疗和（或）放疗后可出现以下几种变化：①病灶和（或）转移淋巴结缩小或消失；②病灶和（或）转移淋巴结大小保持不变或反而增大；③淋巴结虽有缩小，但仍有瘤组织残存；④肿块或淋巴结不能完全消失，但被纤维组织取代，无肿瘤组织残存。对后两种情况，MRI 更能体现自己的优势，但最后确定依赖于穿刺活检。

（杨有优　黄北民）

第4节 肺癌的核素诊断

一、概 述

1969年，Edwards和Hayes首先报道镓67(^{67}Ga)作为亲肿瘤示踪剂，开拓临床无创性肺癌活体生物影像诊断的新领域。近二十余年随着单光子发射型计算机断层术(single photon emission computed tomography，SPECT)的普及应用和肿瘤放射性药物学研究的进展，为肺癌显像研究和临床诊断、分期和疗效预测提供了客观而可靠的科学依据。

临床肺肿瘤影像核医学的主要任务是：应用放射性核素及其标记相关药物(例如亲肿瘤化学离子或基团、肿瘤代谢物、肿瘤相关抗体或受体，以及抗肿瘤药物等)，经静脉注射后直接作用于肿瘤组织细胞；通过SPECT探测放射性核素标记的肿瘤显像剂在肿瘤组织中所发射γ线的分布变化；并经过计算机图像处理和影像重建，以平面、断层和三维立体影像确定肿瘤生长部位、形态和大小；同时根据肿瘤显像剂的药理作用，进行无创性活体肿瘤病理生物学研究。随着新一代肺癌相关显像剂的出现，尤其是正电子放射性核素显像剂和正电子发射型计算机断层术(positron emission computed tomography，PET)的临床应用，肿瘤生物影像学在肺癌的临床应用具有广阔的前景。

二、SPECT显像基本原理、方法和影像分析

1. SPECT显像基本原理

SPECT主要由探头、机架、多功能床、计算机工作站和光学照相系统组成。探头系统为大视野、可旋转型γ照相机，根据所使用的放射性核素γ射线能峰和分辨率选择相适应的准直器。SPECT探头围绕轴心旋转360°，采集一系列平面投影像；探测由受检者体内脏器和肿瘤病灶放射性核素及标记药物发射的γ射线所产生的闪烁计数；通过探头内光电倍增管(PMT)、前置光电放大、模拟/数字(A/D)转换和计算机滤波反投影(FBP)方法，从一系列投影像重建横向断层影像。由横向断层影像的三维信息再经影像重新组合，可以得到水平面、矢状面、冠状面断层和任意斜位方向的断层影像，以及人体器官表面或透明三维立体功能影像，并具有普通γ照相机动态和静态显像，以及局部平面和全身平面显像的各种功能。

2. 放射性核素显像的方式

(1) 动态与静态显像

1) 动态显像：从肘静脉"弹丸"式静脉注射核素标记肺肿瘤显像剂，每秒一帧或多帧连续动态采集，放射性示踪剂随血流经过上腔静脉→右心→双肺→左心→主动脉的显影时间和放射性分布过程，形成系列影像或以电影方式显示。这有助于了解中央型肺癌及纵隔转移病灶造成上腔静脉回流通路阻塞部位、程度和侧支循环建立，以及肺动脉受侵犯的部位、范围和程度；也有助于评价＞2cm肺癌病灶支气管动脉供血状态(图7-13)。

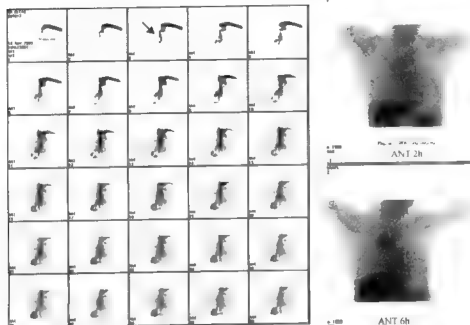


图7-13　右上肺中央型肺癌(鳞状上皮癌)

左图：上肢静脉(^{99m}Tc-GH)肺血流动态显像(前位)，上腔静脉无显影，血液示踪剂经胸壁侧枝静脉汇流入下腔静脉，可见右心显影时间明显延迟。右图：注射^{99m}Tc-GH后2、6小时胸部显像(前位)，右肺癌病灶高度放射性浓聚区

2）静态显像：静脉注射核素标记显像剂后，经过一定的时间，当显像剂在肿瘤组织内达到相对稳定状态，血液放射性被清除减低，靶组织/非靶组织放射性比值最大时进行的影像采集，称静态显像。静态显像可设预置采集时间或闪烁计数成像，所得影像清晰，多用于观察脏器和病变的位置、形态、大小和放射性分布。亦选择两个或多个不同的时相影像放射性分布变化，用以测定脏器的整体或局部功能。例如：^{99m}Tc-MIBI肺亲肿瘤早期(15～30min)和延迟(2～3h)显像，反映肿瘤早期摄取和延迟清除示踪剂的功能。

(2) 平面与断层显像

1）平面显像：SPECT探头置于体表的某一投影位置，显示所要检查脏器及肿瘤病灶的影像为平面显像，可分为局部平面显像和全身平面显像。肺亲肿瘤显像较常采用局部平面显像，常规体位取前位、后位、左侧位、右侧位。采集条件一般选定放射性核素的γ射线能峰和与其相适应的准直器，窗宽15%～20%，矩阵256×256，Zoom(放大)1.33～1.66，采集时间3～10min或采集计数500～1000kcs。全身显像是探头或多功能床沿体表从头至足做匀速移动，将人体各部位的放射性药物分布显示1帧全身影像，扫描速度为5～10min，常用于全身骨骼显像、全身肿瘤显像，用于探查原发肿瘤及转移病灶状况，观察对称比较。

2）断层显像：SPECT的探头环绕体表作360°自动步进旋转，view 6°～12°(2)～40)s，连续或间断采集32～64views多角度体位平面信息，矩阵128×128，再由计算机图像处

理及重建，显示脏器横断层面、冠状断层面和矢状断层面系列影像，也可组建成脏器表面和透明三维立体影像。断层显像在一定程度上避免了放射性的重叠，能比较清晰地显示脏器组织结构和放射性分布变化，有助于准确显示器官容积、深层结构的放射性分布微小病变，检出＞1cm 的较小病变，并可进行较为精确的定量分析。

（3）阳性与阴性显像

1）阳性显像：肿瘤病灶部位的放射性浓聚高于正常脏器组织的显像，称为阳性显像，或称"热区"显像（hot spot imaging）。阳性显像分为特异性阳性显像与非特异性阳性显像两类。特异性阳性显像主要为肿瘤放射免疫显像（RII）。非特异性阳性显像的方法较多，如^{67}Ga、铊201（^{201}Tl）显像，以及特异性结合显像，如^{99m}Tc 培普利欧霉素（PPM）肺癌显像、^{99m}Tc-奥曲肽（OCT）肿瘤受体显像等。这种显像由于病灶局部放射性浓聚，正常脏器或组织不显影或略微显影，肿瘤/血本底对比度高，故易于发现＞1cm 的较小病灶为其优点。

2）阴性显像：在肺肿瘤显像中，仅肺通气和肺灌注显像属于阴性显像。由于正常肺实质显影，而肿瘤病灶不摄取放射性显像剂，呈局限性放射性分布减低或缺损区影像改变，故此种显像又称"冷区"显像（cold spot imaging），可作为肺占位病灶的定位诊断。由于病灶周围有正常肺组织影像干扰，一般病灶直径要在 2cm 以上才能被显示出来。

此外，对肺肿瘤同时进行阴性和阳性显像，即双核素肺肿瘤显像（例如^{201}Tl/^{99m}Tc-MAA 肺断层显像），可同时获得肺占位病变和肿瘤阳性两组影像；并通过两组不同能量核素影像相减处理，更清晰显示肿瘤位置、形态、大小及肺门、纵隔转移病灶。也可以选择两种不同能量核素的肿瘤阳性显像剂[例如^{111}In 奥曲肽（OCT）/^{99m}Tc-博莱霉素（BLM）]，进行肺亲肿瘤显像，可同时获得肿瘤受体和肿瘤细胞增殖两种肿瘤生物信息，提高诊断肺癌的灵敏度和特异性。

3. 核素影像的分析

核医学影像的特点是以示踪剂在组织细胞中产生一系列生理和病理生理变化为基础的功能影像。由于病变组织功能的复杂性和成像过程各环节的条件变化导致影像的变异，皆可影响诊断的准确性。因此，阅片诊断前，必须了解所选用显像剂的药理作用和显像方法，尽可能与 X 线胸片、CT 片或 MRI 片对照，并结合临床资料综合分析。

（1）定性诊断（影像视觉判断）　注射放射性核素肺肿瘤显像剂后，在特定时间显像，可见肺占位病灶出现局限性示踪剂异常放射性浓聚区的影像改变。根据病灶影像部位、形状、大小、边缘、与邻近器官的关系，以及病灶内放射性分布变化等，判断肿瘤定位和性质。在图像处理时，用感兴趣区（region of interesting，ROI）的方法，勾画肿瘤病灶（T）与健侧相应对照区（N），计算放射性摄取比值（T/N），以判断病灶性质。通常肺亲肿瘤显像 T/N ＞1.31，为阳性影像，提示恶性肿瘤病变可能性较大；X 线肺部结节无或轻微的局部放射性浓聚，T/N 0.9～1.1 为阴性影像，提示肺部良性病变可能性大。

（2）半定量分析　常用的半定量分析，通常取 10～30min 早期显像 T/N[即早期摄取比值（EUR）]和 2～3h 延迟显像 T/N[即延迟摄取比值（DUR）]，按下列公式计算肿瘤示踪剂滞留指数（retained index，RI）：

$$RI(\%)=\frac{(DUR \quad EUR)}{EUR}\times 100\%$$

通常RI值为正数时，表示肿瘤摄取示踪剂逐渐增多或清除减缓，恶性肿瘤可能性大；RI值为负数时，病灶对示踪剂清除较快，良性病变可能性大。例如，^{99m}Tc PPM肺亲肿瘤显像检查，X线肺结节病灶高度放射性浓聚区，EUR1.2，DUR1.5，RI－25.0%，提示肺部恶性肿瘤。

近几年发现一些对化疗不敏感的肺癌患者，^{99m}Tc MIBI或^{99m}Tc TF早期显像肺癌摄取增高，或不摄取而延迟显像病灶药物清除迅速，RI值呈负数。这种临床现象与肺癌多药耐药现象（MDR）中磷酸多糖蛋白（P-gp）过表达有关。免疫组化、多聚酶链反应、放射自显影等研究证明P-gp过表达的肿瘤细胞能将化疗药物排出细胞外，导致肿瘤化疗失败。^{99m}Tc-MIBI或^{99m}Tc-TF具有亲脂性、带正电荷化合物特征，是P gp泵的转运底物，肿瘤细胞摄取。^{99m}Tc-MIBI或^{99m}Tc-TF的量与P gp的表达成反比。RI负数反映肿瘤细胞药物洗脱泵的转运功能增强，可作为肺癌化疗前药物敏感性预测。

4. 核素肺肿瘤SPECT显像的主要临床适应证

①原发性肺部孤立结节良、恶性质鉴别诊断；②肺癌分期及预后；③肺癌放射和化疗前肿瘤敏感性预测及疗效评价；④肺癌伴肺门、纵隔局部及全身转移病灶探查；⑤肿瘤坏死与活性肿瘤细胞、瘢痕组织与肿瘤复发的鉴别诊断；⑥肺癌术前局部肺通气功能和肺动脉血流灌注功能评价；⑦成骨肉瘤，甲状腺乳头状或滤泡状癌，恶性嗜铬细胞瘤和神经母细胞瘤等功能特异的恶性肿瘤肺转移诊断；⑧肺癌放射性核素导向治疗及抗癌药物病灶分布的测定。

三、常用肺癌核素显像剂的种类和临床应用

（一）^{67}Ga-枸橼酸盐（^{67}Gallium-citrate）

1. 显像剂药理作用

镓67（^{67}Ga）在元素周期表上位于ⅢA族，由回旋加速器产生，物理半衰期（T 1/2）78小时，衰变方式为电子俘获（EC），衰变产生^{67}Zn，主要发射93（40%）、184（24%）、296（22%）和388（7%）keV四种γ射线能，前三种能量射线适合显像。^{67}Ga生物学特性与＋3价铁离子相似，静脉注射后＞90%^{67}Ga与枸橼酸分离，而与血浆转铁蛋白、铁蛋白、乳铁蛋白和含铁细胞结合，再与肿瘤细胞表面的特异性转铁蛋白受体结合，进入肿瘤细胞内，定位在胞浆溶酶体中。肿瘤细胞转铁蛋白受体密度、分化程度、血运、渗透性和pH值的变化影响肿瘤摄取^{67}Ga。对化疗、放疗敏感的肿瘤，经治疗后，肿瘤组织摄取^{67}Ga减少或不摄取^{67}Ga，肿瘤复发时再度摄取^{67}Ga，故可用于肿瘤疗效的监测。

此外，细菌感染病灶会产生嗜铁细胞，白细胞含有大量乳铁蛋白，皆可摄取^{67}Ga。临床报道用于艾滋病肺部感染的诊断。肺部良性增殖型病变（如肺结节病、增殖型肺结核和矽肺），也可以出现^{67}Ga聚集，所以，^{67}Ga为非特异性肺癌显像剂。

^{67}Ga生理显影器官主要是肝脏、骨骼、腮腺、泪腺。肠道是^{67}Ga主要排泄器官。

2. 显像方法

检查前病人停用铁剂1周，需要做全身肿瘤转移探查者服轻泻剂，减少肠道放射性干扰。

静脉注射^{67}Ga 370MBq(10mCi)后6、24、48、72小时，分别胸部平面、断层显像；寻找转移病灶可全身平面显像。采集条件：^{67}Ga γ射线能峰为93、184、296KeV，选用中能准直器(MEGP)，窗宽15%～20%，矩阵256×256，Zoom(放大)1.33～1.66，采集时间3～10min或采集计数500～1000kcs，全身显像，扫描速度M/10min。

^{67}Ga肺癌显像结果的判断，通常与胸椎影像放射性比较，并分为四度：0度为肺部X线病灶处无放射性浓聚(与正常肺影像放射性分布相等)，Ⅰ度为病灶放射性强度高于正常肺影，低于胸椎影；Ⅱ度为病灶放射性强度等于胸椎影；Ⅲ度为病灶放射性强度高于胸椎影(图7-14)。

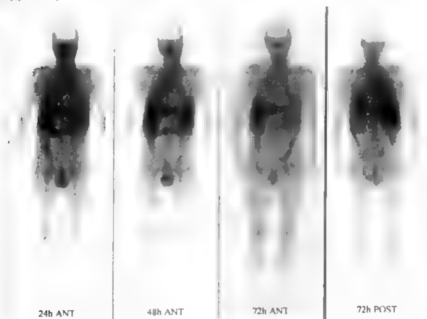


图7-14　右上肺周围型肺癌(鳞状上皮癌)

注射^{67}Ga 24、48、72小时全身显像(前位)，肺癌病灶高度放射性浓聚区，其放射性强度高于胸骨

3. 临床应用评价

一般文献报道，^{67}Ga肺显像阳性(Ⅰ～Ⅲ度)诊断肺癌的灵敏度为80%～90%，特异性为75%～85%(表7-1)，并与肿瘤组织学类型、肿块大小、部位及治疗情况有关。

非小细胞肺癌(NSCLC)阳性率高于小细胞肺癌(SCLC)，鳞癌的阳性率高于腺癌。肿瘤病灶>2cm的阳性率明显高于<2cm的病灶。通常<2cm的病灶显像阳性率仅在40%，容易产生假阴性。中央型与周围型肺癌阳性率差别不大。癌肿病灶中央坏死部位不显影

表7-1　^{67}Ga诊断肺癌的灵敏度、特异性和准确性

作者	年份	病例数	灵敏度(%)	特异性(%)	准确性(%)
潘惠忠[27]	1999	184	79.5	78.9	79.3
Vorne[28]	1987	65	91	82	89
Vikman[29]	1987	214	94	81.8	90
Shiskina[30]	1986	89	98.6	75	92.1

或比边缘区低。肺转移癌可呈阳性。肺癌累及肺门、纵隔淋巴结，或随血道远处转移，例如骨、肝、脑等转移病灶也产生阳性影像。化疗可抑制肿瘤对^{67}Ga的摄取，因此，化疗后至少3周方可再次进行显像。^{67}Ga能被癌肿组织摄取，但不被纤维化或坏死的肿瘤组织摄取。肺癌术后局部组织出现^{67}Ga浓聚，表明肿瘤仍残留，需要进一步治疗。放疗和化疗后肿瘤病灶仍摄取^{67}Ga，表明患者预后差。Lentle[illegible]报道44例非小细胞肺癌，治疗前^{67}Ga显像，对肿瘤大小标准化处理并随访，其中18例肿瘤低度或不摄取^{67}Ga，平均生存期19.7个月；26例高度摄取^{67}Ga，平均生存期9.4个月($P<0.01$)。

肺部局限性良性病变浓聚^{67}Ga，主要见于炎性肉芽肿、纤维增殖型结核及肺脓肿；弥漫性肺摄取^{67}Ga增高，见于间质性肺炎、大叶性肺炎。炎性病灶的^{67}Ga显像特征是4～6h左右呈高峰，以后逐步减弱；而肺癌的高峰期在18～72h。肺门、纵隔淋巴瘤和肺结节病^{67}Ga显像均可呈阳性，后者病灶形态多为对称性"八"字形或"哑铃"状高度放射性浓聚区(图7-15)，而淋巴瘤多呈结节状不规则浓聚区(图7-16)。

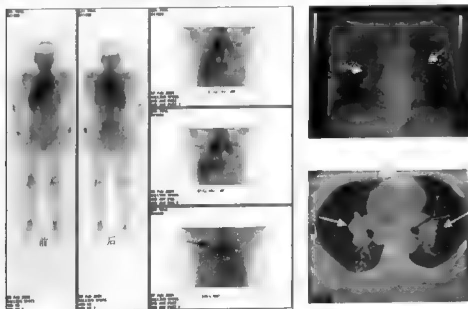


图7-15　肺结节病

左图　两侧肺门区结节病病灶高度摄取^{67}Ga，其形态呈"八"字　右图　与同期X线、CT影像对照

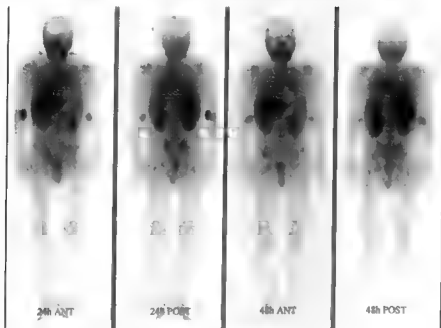


图7-16 非霍奇金淋巴瘤

双侧下颌对称性及肺门、纵隔多个不规则结节状^{67}Ga浓聚区

（二）铊201（^{201}Tl）

1. 显像剂药理作用

^{201}Tl也属于ⅢA族元素，由加速器生产，其物理半衰期为73小时，以电子俘获（EC）方式衰变，发射68～82keV X线和167、135keV γ线，肺系肿瘤显像主要利用X线。实验研究发现恶性肿瘤细胞中K^+的浓度较高，^{201}Tl$^+$生物学特性与K^+相似，能激活Na^+-K^+ATP酶系统，同时也受Na^+-K^+泵阻断剂（例如毒毛花苷等）抑制，其肿瘤细胞内积聚依赖于跨膜电位梯度。肿瘤细胞的最初摄取并非完全是血流量依赖性过程，而主要是Na^+-K^+ATP酶系统介导及^{201}Tl的跨膜主动转运。Takekewa[6]用抗Na^+-K^+ATP酶单克隆抗体对肺腺癌病理标本进行免疫化学染色，并按＜20%、20%～79%、＞80%细胞染色，分为低、中、高度Na^+-K^+ATP酶表达。结果，Na^+-K^+ATP酶表达阳性的病灶^{201}Tl的摄取较多。^{201}Tl在肿瘤内的浓聚是多因素的，与肿瘤局部血流、肿瘤活性、非能量依赖性转运系统、钙离子通道系统和细胞膜通透性等有关。

^{201}Tl主要积聚在肺癌活细胞内，在炎性肉芽组织或纤维增殖型病灶内也有少量积聚，肿瘤坏死组织不摄取^{201}Tl。肿瘤摄取^{201}Tl表现为细胞密度和细胞存活力的状况。^{201}Tl的摄取不受类固醇的影响；而放疗和化疗可抑制肿瘤病灶^{201}Tl的积聚。治疗前、后测定肿瘤对^{201}Tl的浓聚程度的变化有助于疗效的评价。

^{201}Tl 生理显影器官是心肌、肝脏、肾脏。肾脏是 ^{201}Tl 主要排泄器官。

2. 显像方法

检查前病人不需特殊准备。静脉注射 ^{201}Tl 111～185MBq(3～5mCi)后，分别进行早期(10～15min)和延迟(2～4h)胸部平面和SPECT断层显像，配低能通用准直器(LEGP)，能峰71keV，窗宽20%。平面显像：前位、后位，矩阵256×256，预置时间3min/F或500kcs/F。断层显像(矩阵128×128)，探头围绕胸部旋转360°，view/6° 40sec×64views。在肿瘤部位(T)及对侧正常组织(N)勾画等同大小的感兴趣区(ROI)，测量早期和延迟摄取率(EUR、DUR)，并计算肿瘤滞留指数(RI)。EUR＞1.3，RI值正数时，为肺亲肿瘤显像阳性，恶性肿瘤病变可能性大(图7-17)；病灶无摄取 ^{201}Tl 或EUR＜1.3，RI值负数时为阴性，提示肺部良性病变。

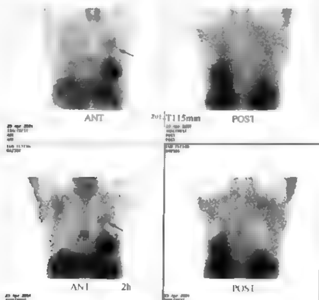


图7-17 左上肺周围型肺癌(支气管肺癌)

^{201}Tl15min、2h 显像肺癌灶放射性浓聚增强

3. 临床应用评价

^{201}Tl 显像对于肺部孤立结节良、恶性鉴别诊断具有较高的临床价值。Itoh[32](1992年)报道50例 ^{201}Tl 肺SPECT显像诊断肺癌的灵敏度88%(EUR)～91%(DUR)，特异性85%(EUR和DUR)，准确性87%(EUR)～89%(DUR)。Takekewa[33](1996年)对经病理检查证实为肺腺癌的55例 ^{201}Tl 肺SPECT检查，早期显像(15分钟)诊断肺癌的敏感度是93%(51/55)，延迟显像(120分钟)的诊断敏感度是89%(49/55)，病灶直径小于2cm的腺癌检出率为70%，2.1～3.0cm的检出率是83%，检出的最小腺癌是1.5cm。在肺癌病理分化程度上，29例高分化腺癌中，^{201}Tl 显像检出率64%，6例中分化为83%，而9例低分化腺

癌全部显像检出。病理分类不同的肺癌病灶^{201}Tl 摄取率存在差异，Togawa[34]（1985 年）比较 44 例原发性肺癌的鳞癌、小细胞癌和腺癌，^{201}Tl 摄取率分别为 2.00、0.47 和 0.37，^{67}Ga摄取率分别为 1.55、0.30 和 0.05。Hashimoto[35]对 1 例 62 岁男性矽肺合并肺鳞癌患者，采取^{201}Tl 和^{67}Ga 两种亲肿瘤核素显像，结果，^{67}Ga 和^{201}Tl 早期显像癌肿及矽肺病变组织均出现放射性浓聚区，^{201}Tl 延迟显像放射性浓聚仅局限在肺癌病灶处，提示^{201}Tl 延迟显像能够鉴别矽肺合并肺癌诊断。

Arbab[36]（1998）报道 68 例肺部病灶（肿瘤和炎症），螺旋 CT、^{201}Tl SPECT 和手术对照，^{201}Tl 滞留指数（RI）在肺部恶性与良性病变鉴别诊断方面有明显差异，诊断淋巴结转移的灵敏度、特异性和阴性预测值，早期显像（15 分钟）为 83%、60%和 90%，延迟显像（2 小时）为50%、80%和80%；并提出CT>1cm 的淋巴结肿大而无^{201}Tl 摄取，应考虑非转移性病变。Yokoi[37]（1994）113 例肺癌纵隔淋巴结转移，病理检查 364 个淋巴结，CT 诊断灵敏度 62%、特异性 80%；^{201}Tl 显像诊断灵敏度 76%、特异性 92%。

^{201}Tl SPECT 显像可作为非小细胞肺癌疗效早期预测指标。Suga[38]（1998）报道26 例非小细胞肺癌放疗和化疗 9 周后，CT 示 13 例肿瘤缩小>50%为有效组和 13 例缩小<50%为无效组。^{201}Tl 早期和延迟摄取率（EUR 和 DUR）及滞留指数（RI），有效组 DUR 和 RI 显著下降（DUR 3.5±1.0 降至 2.6±0.6，$P<0.01$；RI 37.4%±17.8 降至 −2.3%±25.5，$P<0.001$），EUR 变化不明显，而无效组 DUR 和 RI 均无明显变化。

Yamamoto[39] 比较^{99m}Tc-MIBI SPECT 和^{201}Tl SPECT 术前评价肺癌纵隔淋巴结的转移，对 41 例非小细胞肺癌患者进行了^{201}Tl 和^{99m}Tc-MIBI 的双核素显像，并且对患者纵隔淋巴结受累情况进行了评价。^{99m}Tc-MIBI SPECT 检测纵隔淋巴结转移的早期和延迟显像的敏感性分别为 69%和 69%，而^{201}Tl SPECT 早期和延迟显像的敏感性分别为 92%和 92%，两种显像相应的特异性为 96%、96%、93%和 96%。^{201}Tl 在检测非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移时优于^{99m}Tc-MIBI。

（三）^{99m}Tc-MIBI 和^{99m}Tc-TF

1. 显像剂药理作用

^{99m}Tc-MIBI（^{99m}Tc-sestamibi，^{99m}锝-甲氧基异丁基异腈）和^{99m}Tc-TF｛^{99m}Tc-tetrofosmin，^{99m}Tc 1,2-双[双-(2-异氧乙基)膦基]异烷｝同属于亲脂性的阳离子显像剂，体内生物学作用与^{201}Tl 相似，^{99m}Tc-TF 血液清除率较^{99m}Tc-MIBI 迅速。肿瘤细胞摄取^{99m}Tc-MIBI 或^{99m}Tc-TF 与肿瘤细胞中某些低分子蛋白结合。这与肿瘤细胞浆膜及线粒体的跨膜电位改变有关，活性细胞产生的细胞膜电位和线粒体电位促使亲脂性阳离子被动地流入细胞。生化分析和电子探针 X 线分析确定，^{99m}Tc-MIBI 和^{99m}Tc-TF 定位于肿瘤细胞线粒体内部基质。肿瘤组织局部血流量增加和毛细血管通透性增加也是肿瘤组织摄取更多的示踪剂的间接因素。此项检测对评价肿瘤存活力及治疗反应有较高的临床实用价值。

近年有学者研究证实[40~42]，^{99m}Tc-MIBI 和^{99m}Tc-TF 不仅是多药耐药基因（MDR 1）中表达 P-gp（P-glycoprotein，磷酸糖蛋白）的转运底物，也是多药耐药相关蛋白基因（MRP 1）洗脱泵转运底物。肿瘤细胞膜多药耐药基因能够识别^{99m}Tc-MIBI 和^{99m}Tc-TF，并将进入细胞内的^{99m}Tc-MIBI 和^{99m}Tc-TF 泵出细胞，延迟显像见肺癌病灶不表现放射性

浓聚或放射性浓聚程度明显低于早期影像，RI 值为负数。因此，肺癌化疗前 ^{99m}Tc MIBI 或 ^{99m}Tc TF 肺显像可以预测肺癌多药耐药，指导临床选择正确的治疗方案。

^{99m}Tc MIBI 和 ^{99m}Tc TF 生理显影器官主要是心肌、肝胆、肠道、甲状腺和肾脏。肝胆是主要排泄器官。

2. 显像方法

检查前患者准备一份脂肪餐（两只油煎鸡蛋和150ml 牛奶），降低肝脏放射性有助于发现右下肺底部细小恶性肿瘤。

静脉注射 ^{99m}Tc MIBI 740MBq(20mCi)，或 ^{99m}Tc TF 740MBq(20mCi)，15～30min（早期）平面显像和2～3h（延迟）平面及断层显像。^{99m}Tc MIBI 和 ^{99m}Tc TF 早期和延迟显像条件相同，配高分辨率低能高分辨率准直器，^{99m}Tc γ 线能量140keV，窗宽20%，Zoom 1.5，平面显像取前位、后位，矩阵 256×256，预置时间 3min／帧，或 1000kcs／帧，断层矩阵 128×128，围绕胸部旋转360°，采集64 帧，每帧20s。使用Butterworth 和RAMP 滤波，重建横断面、冠状面及矢状面图像。衰减校正后进行定性分析，并取横断面定量分析。在肿瘤部位(T)及对侧正常组织(N)勾画等同感兴趣区(ROI)，求得早期摄取率(EUR)和延迟摄取率(DUR)，并计算肿瘤滞留指数(RI)。

肺癌影像阳性判断指标：与X 线胸片或CT 片肺部结节对照，相应部位出现局部放射性浓聚区，EUR＞1.51，DUR＞1.5，RI 值＞[illegible]（图7-18，7-19）。显像阴性判断指标：肺

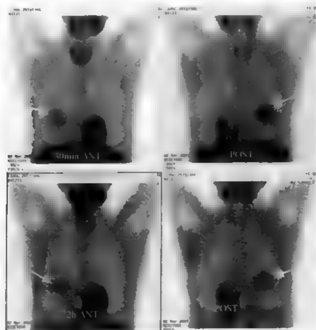
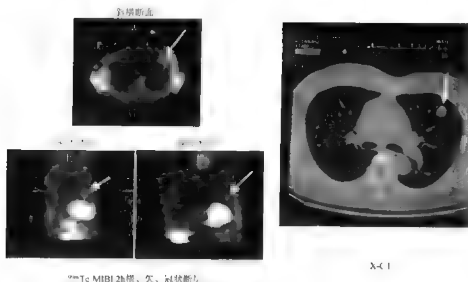


图 7-18　右下肺腺癌

^{99m}Tc MIBI 30min，2h 显像右下肺癌病灶高度放射性浓聚区



^{99m}Tc-MIBI 2h横、矢、冠状断层

图7-19 肝癌左上肺转移

左图：^{99m}Tc-MIBI 2h断层显像，左上肺结节状放射性浓聚区。右图：CT示左上肺结节影像对照

部无局灶性异常放射性浓聚区，EUR<1.3，RI值为负数，提示肺部良性病变。对于病理确诊肺癌，^{99m}Tc-MIBI显像阴性（肺癌病灶无放射性浓聚或早期显像放射性浓聚，延迟显像病灶放射性明显减低），提示肺癌多药耐药阳性，肿瘤对放、化疗不敏感（图7-20）。

3. 临床应用评价

（1）肺癌诊断应用　^{99m}Tc-MIBI肺肿瘤显像，其灵敏度85%～95%，特异性70%～85%，准确性80%～90%。由于^{99m}Tc-MIBI和^{99m}Tc-TF在肺癌病灶摄取率较高，肺、纵隔血液放射性本底较低，断层显像能够发现1～2cm的肺肿瘤阳性病灶；并且易于检出肺门、纵隔、锁骨上、腋下等淋巴结转移，有助于肺癌分期，对术前诊断肺癌并预测纵隔淋巴结转移，术中定向摘除转移淋巴结具有实际指导意义。Schillaci[43]（1999）等对81例X线胸片或CT发现肺部孤立性结节，静脉注射^{99m}Tc-TF 740MBq（20mCi）15分钟和2小时肺显像，并与病理对照。54例恶性肿瘤中，51例病灶聚集^{99m}Tc-TF（灵敏度94%）；27例良性病灶23例阴性（特异性85%），准确性91%。35例纵隔淋巴结转移准确性89%，显著高于CT 69%，$P<0.01$。肿瘤病理分类与显像阳性率无明显相关性，53%鳞癌、67%腺癌和75%小细胞癌病灶显像呈阳性。Yang[44]（1999年）对照30例肺部结节阴影，术后病理与术前^{99m}Tc-MIBI SPECT显像结果，肺癌和纵隔淋巴结转移诊断的敏感性、特异性、准确性分别为93%、50%、86%和81%、95%、88%。朱朝晖[45]（2001年）比较90例^{99m}Tc-MIBI、21例^{111}In-奥曲肽（OCT）和18例^{18}F-FDG肺肿瘤显像，诊断肺癌的灵敏度、特异性和准确性分别为96%、77%和91%，100%、20%和86%，97%、89%和94%。^{99m}Tc-MIBI与^{111}In-OCT

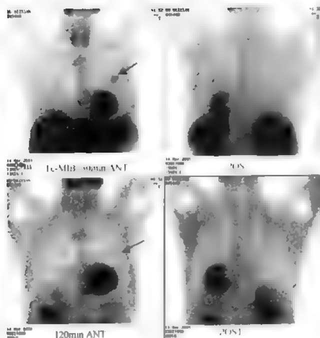


图7-20　左上肺腺癌

^{99m}Tc-MIBI 胸部显像(前位、后位)。上图：早期(30min)病灶高度放射性浓聚区
下图：延迟(2h)病灶放射性清除迅速，为P-gp阳性

相关性不高(r=0.47)，病灶摄取^{111}In-OCT显著高于^{99m}Tc-MIBI、^{18}F-FDG，可发现更小的病灶，影像清晰度和对比度最高。

^{99m}Tc-MIBI和^{99m}Tc-TF显像假阳性多见于纤维增殖型或干酪样肺结核、错构瘤、炎性假瘤、肺脓肿和肺曲菌病等。由于部分肺良性结节假阳性与恶性肿瘤多药耐药P-gp表达阳性，两者^{99m}Tc-MIBI肺显像表现相似，目前的判断方法不能有效的鉴别诊断，采取双核素显像剂(例如^{111}In-OCT/^{99m}Tc-MIBI肺肿瘤显像)，可能有助于鉴别诊断。

(2) 肺癌化疗前药物疗效的预测　恶性肿瘤多药耐药(MDR)P-gp基因的过表达，可使肿瘤细胞内迅速清除化疗药物，化疗药物无效，或治疗初期有效，继后肿瘤对化疗不敏感，最终导致化疗失败。MDR主要由药物泵脱泵的转运功能状态来决定的。^{99m}Tc-MIBI或^{99m}Tc-TF延迟显像，肿瘤病灶放射性清除较快，可反映肿瘤细胞药物泵脱泵的转运功能增强。与免疫组化和PCR技术比较，可避免取材受限及P-gp非均一表达等因素的影响。

肿瘤治疗反应的标准主要根据X线CT影像判断，分为：①完全反应(CR)：肿瘤消失。②部分反应(PR)：瘤体缩小>50%。③无变化(NR)：瘤体缩小<50%和肿瘤大小无变化。④肿瘤进展(PD)：瘤体增大。临床研究证明，X线肿瘤病灶缩小有可能是肿瘤周围组织水肿或炎症消退等作用结果。肺癌术后复发与瘢痕组织鉴别在X线胸片可产生困难，根据病灶摄取^{99m}Tc-MIBI或^{99m}Tc-TF量不同可做出区别。

近年来,国内外较多采用无创性^{99m}Tc-MIBI 或^{99m}Tc TF 肺癌显像对肺癌化疗前做多药耐药预测。判定标准：^{99m}Tc MIBI 或^{99m}Tc-TF SPECT 显像测定病变部位早期摄取率(EUR)和延迟摄取率(DUR),并计算肿瘤部位滞留率(RI),RI=(DUR－EUR)/EUR×100%。RI 值为负数,提示P-gp 表达阳性,影像表现为肿瘤病灶摄取^{99m}Tc-MIBI 或^{99m}Tc TF 减少或清除快,预示肿瘤对化疗不敏感;相反,RI 值为正数,提示P-gp 表达阴性,病灶早期高度摄取^{99m}Tc-MIBI 或^{99m}Tc-TF 和延迟摄取增加,预示肿瘤对化疗敏感。林保和[42] ^{99m}Tc-MIBI 肺显像观察 71 例Ⅲ～Ⅳ期肺癌:35 个原发灶P-gp 阳性,其中 29 个化疗NR,阳性符合率 82.9%;36 个原发灶 P-gp 阴性,24 个 CR 或 PR,阴性符合率 66.7%。Kao[46]报道 20 例小细胞肺癌,化疗前^{99m}Tc TF SPECT 显像的表现与肿瘤化疗反应对照,结果:化疗反应敏感的肿瘤 93%浓聚^{99m}Tc-TF,T/N 比值 1.8±0.4;化疗不敏感肿瘤治疗前只有 33%摄取^{99m}Tc-TF,T/N 比值 1.2±0.3。两者比较,有显著性差异,$P<0.05$。

双嘧达莫(潘生丁)具有多药耐药功能调节作用。Bom[47]报道27 例经活检证实为小细胞肺癌的患者,在化疗前 3～7 天给予双嘧达莫(0.84mg/kg),介入前后分别注射^{99m}Tc-MIBI 370MBq(10mCi)和 1 110MBq(30mCi),后 1 小时获得SPECT 断层影像。未用双嘧达莫时,T/N 值区分有反应者(CR,PR)和无反应者(NR,PD)的诊断准确率为 33.3%,下限值为2.5。应用双嘧达莫后,当无反应者T/N 值增高时,诊断准确率显著增高达77.8%。CR 患者 T/N 值均减小,NR 和 PD 患者 T/N 值均增高,提示双嘧达莫介入^{99m}Tc-MIBI SPECT 肺显像可增强小细胞肺癌患者化疗结果的预测。

(四) ^{99m}Tc(V)-DMSA

1. 显像剂药理作用

^{99m}Tc(V)-DMSA[^{99m}Tc(V)-二巯丁二钠]是一个单核化合物,由 2 个 DMSA 配体提供4 个巯基与 1 个锝酸根共价结合的络合物,分子式为[^{99m}TcO(DMSA)$_2$]$^-$。恶性肿瘤摄取^{99m}Tc(V)-DMSA 的机制尚不清楚,一般认为恶性肿瘤组织中血流丰富,显像剂在组织中滞留较多,在血浆内可稳定存在,[^{99m}TcO(DMSA)$_2$]$^-$在肿瘤细胞内发生水解反应,产生磷酸根(PO_4^{3-})样的锝酸根(TcO^{3-})参与肿瘤细胞磷酸代谢。恶性细胞生长活跃,细胞磷酸代谢旺盛,蛋白质代谢增加,磷酸分子增多,故摄取^{99m}Tc(V)-DMSA 最大。早期临床较多应用在软组织、头颈部和骨骼恶性肿瘤定性诊断,近年也用作肺癌、肝癌、甲状腺髓样癌及卵巢癌的诊断。

^{99m}Tc(V)-DMSA 生理性显影器官为心脏、肝、肾、肌肉软组织。肾脏是^{99m}Tc(V)-DMSA 主要的排泄器官。正在愈合的瘢痕和女性乳腺等蛋白质代谢较高的组织可能表现放射性积聚。

2. 显像方法

患者检查前,不需特殊准备。静脉注射^{99m}Tc(V)-DMSA 555～740MBq(15～20mCi)后 2 小时、6 小时,分别胸部平面、断层或全身显像,对肺癌骨转移病灶探查可延迟 24 小时全身显像。肺局部放射性浓聚,T/N 值>1.3 为显像阳性,提示恶性肿瘤。

3. 临床应用评价

^{99m}Tc(V) DMSA 亲肿瘤显像不仅能检出各种类型的肺癌，同时也可作为全身骨转移病灶探查。Hirano[48] (1995)报道^{99m}Tc(V) DMSA 作为肺癌的阳性显像剂，对31 例怀疑肺癌进行 SPECT 显像，28 例确诊为原发性肺癌中有 25 例肿瘤病灶摄取^{99m}Tc(V) DMSA，诊断肺癌阳性率89.2%；其中14 例腺癌的摄取比值平均为1.78±0.43，11 例鳞癌为2.29±0.43，1 例大细胞癌为2.70，1 例小细胞癌为2.82，1 例支气管类癌为2.34；鳞癌的摄取比值较腺癌高；3 例假阴性。肿块大小和^{99m}Tc(V) DMSA 摄取比值无明显相关性。由于纵隔的血池中放射性闪烁计数高，纵隔淋巴结转移难以发现。此外，3 例肺部良性病变^{99m}Tc(V) DMSA 显像阴性，无假阳性。Atasever[49] (1997)对36 例临床和X 线检查怀疑肺癌患者进行^{99m}Tc(V) DMSA 肺亲肿瘤显像，并与病理检查对照，82%(19/23)非小细胞肺癌(NSCLC)、100%(10/10)小细胞肺癌(SCLC)及 1 例单结节状肺转移癌表现为阳性；2 例肺脓肿为阴性。T/N 比值 SCLC 为 1.59±0.32，NSCLC 为 1.43±0.19。然而，Kao (1992)提出不同的临床研究报道，观察 50 例肺部单结节(SPN)^{99m}Tc(V) DMSA 显像结果与病理对照，只有43%(17/40)肺部恶性肿瘤为阳性，包括29%(5/17)鳞癌、50%(6/12)腺癌、17%(1/6)大细胞肺癌，100%(5/5)SCLC，而 11 例肺癌合并骨转移灶全部为阳性影像。10例肺良性病变3例假阳性，包括两例肺炎机化和1例良性肿瘤。^{99m}Tc(V)

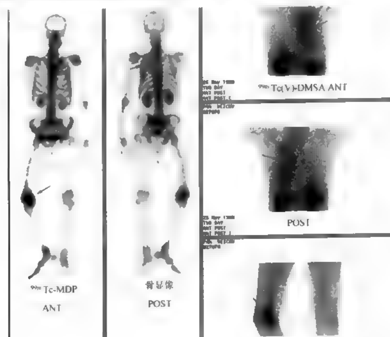


图 7-21　左肺癌并骨转移

左图 核素全身骨显像示多处骨质局部放射性浓聚区　右图 ^{99m}Tc(V) DMSA，6h 显像，原发性肺癌及骨转移灶局部放射性浓聚

DMSA 显像诊断肺癌的灵敏度、特异性和准确性分别为43%、70%和48%。^{99m}Tc(V)DMSA 显像对NSCLC 诊断价值尚有争论，但对SCLC 和肺癌骨转移的诊断却是肯定的(图7-21)。

（五）^{99m}Tc GH 和^{99m}Tc Glu

1. 显像剂药理作用

^{99m}Tc GH（^{99m}Tc glucoheptonate，葡庚糖酸盐）由七个碳原子构成的类糖分子，^{99m}Tc Glu（^{99m}Tc glucarate，葡萄二酸盐）是六碳二羧基糖分子，其体内分布过程类似葡萄糖生物学的特点。由于肿瘤组织具有细胞快速增殖、能量代谢异常旺盛，葡萄糖无氧酵解为正常细胞的数倍至数十倍，肿瘤细胞膜葡萄糖载体增多和细胞内磷酸化酶的活性增高等生物学改变，以至肿瘤细胞对血液中类糖物质摄取明显增加并聚集在肿瘤病灶。

2. 显像方法

患者不需特殊准备。静脉注射^{99m}Tc Glu 740mBq(20mCi)，30分钟、3小时平面或断层显像；^{99m}Tc GH 740mBq(20mCi)1～2h、5～6h分别平面或断层显像。肺局部放射性浓聚，T/N 值>1.3 为显像阳性，提示恶性肿瘤(图7-22)。

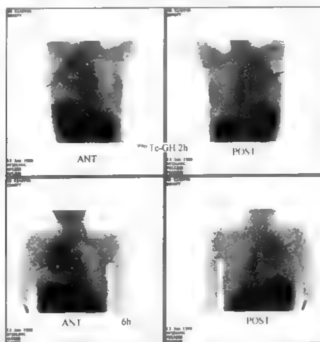


图7-22 右上肺巨块型肺癌

^{99m}Tc GH肺癌高度放射性浓聚，病灶边缘肿瘤细胞摄取GH明显高于中央处，形成轮圈状

3. 临床应用评价

1982年，由Vorne[51]最先报道^{99m}Tc-GH显像在肺部良、恶性结节鉴别诊断的临床应用。26例原发性肺癌有23例病灶摄取^{99m}Tc-GH，6例肺转移癌4例为阳性，8例肺部良性病变只有1例为假阳性，23个正常人肺部无^{99m}Tc GH局部病理性浓聚。1987年，Vorne[52]进一步报道^{99m}Tc GH显像应用，并与^{67}Ga显像对照，结果两种显像剂诊断肺癌灵敏度相似，^{99m}Tc-GH 95%，^{67}Ga 91%，特异性均为82%。Passamonte[53](1982)对58例肺癌^{99m}Tc-GH显像阳性率91%，其中鳞癌20/22、腺癌7/7、大细胞癌10/11和小细胞癌16/18，以小细胞癌病灶摄取最高，而20例肺炎18例^{99m}Tc-GH显像为阴性，特异性90%。Taillefer[54](1986)对52例病理确诊肺癌进行^{67}Ga和^{99m}Tc GH对比研究，92%的^{67}Ga病例和88%的^{99m}Tc-GH病例可见原发性肺肿瘤病灶局部放射性浓聚。23例纵隔转移^{99m}Tc-GH与^{67}Ga检测灵敏度分别为52%、83%，特异性为100%、88%，9例肺门转移^{99m}Tc-GH灵敏度和特异性分别为63%、95%，^{67}Ga为88%、78%。乔德宪等[55](1991)报道^{99m}Tc GH显像诊断肺、肝恶性肿瘤的灵敏度为85.7%，特异性为95.2%。必须注意肺部纤维增殖型结核和炎性肉芽肿是主要引起假阳性的原因。Langford[56]对12例肺结核^{99m}Tc-GH显像，结果11例结核病灶有不同程度的摄取。

^{99m}Tc Glu肺亲肿瘤显像的临床应用报道较少，李家琇等[57]对21例肺部病灶检测，15例肺癌，其中14例显像阳性；6例肺部良性病变(肺结核3例、肺炎3例)，1例可疑阳性，5例为阴性。^{99m}Tc-Glu肺亲肿瘤显像对肺癌诊断灵敏度为93%(14/15)，特异性为83%(5/6)，准确率为90.5%(19/21)，阳性预测值为93%(14/15)，阴性预测值为83%(5/6)。

近年，由于^{18}F FDG(脱氧葡萄糖)PET和SPECT符合线路探测技术应用于临床，其肺影像清晰度和FDG生物学特性更接近于葡萄糖，能够更真实反映肿瘤能量代谢变化，^{99m}Tc-GH、^{99m}Tc-Glu肺亲肿瘤显像已逐步被淘汰。

(六) ^{99m}Tc-博莱霉素类

1. 显像剂药理作用

博莱霉素(bleomycin，BLM)是1962年梅泽滨夫等从一种放线菌，即环状链霉菌(*Streptomyces Verticillus*)的培养液中分离出来的抗肿瘤性抗生素。培普利欧霉素(peplomycin ，PPM)是从多种博莱霉素衍生物中筛选出的一种新的抗肿瘤抗生素，国内称平阳霉素(pingyangmycin，PYM)，具有较强的抗肿瘤作用。研究证明，博莱霉素类进入机体后主要定位于肿瘤细胞核，与DNA结合，抑制DNA的合成和切断DNA链。^{99m}Tc-PPM或^{99m}Tc BLM肺部SPECT显像，可获得肺肿瘤的定性、定位诊断、肿瘤分期信息，以及肺癌病灶药物作用监测和疗效评价。

2. 显像方法

^{57}Co BLM、^{111}In-BLM和^{99m}Tc-PPM是常用的肺癌阳性显像剂。静脉注射^{99m}Tc-PPM 740～825MBq(20～25mCi)后15～30min早期显像和2～3h延迟显像。正常可见胸部轮廓显影、双肺显影放射性分布均匀、对称，其放射性强度低于心脏和大血管血池影像，肝、肾、

膀胱尿液放射性高度积聚。肺结节局部放射性浓聚区，T/N 大于1.3，为阳性，提示恶性肿瘤(图7-23)。

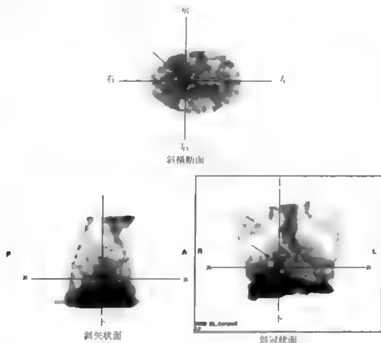


图7-23　右下肺肺癌

^{99m}Tc-PPM 6h断层显像可见肺癌病灶高度放射性浓聚区

显像剂主要经肾脏排泄，注射后2小时50%～70%显像剂由肾脏清除。

3. 临床应用评价

BLM类是常用的抗癌药物，核素标记BLM不改变原药物的药理作用，利用SPECT探测核素标记BLM的体内分布，无创性显示肺原发肿瘤和纵隔淋巴结转移的位置、数目、大小和局部BLM类药物聚集的变化，用于肺癌诊断、肿瘤分期和疗效预测。Goodwin报道[58]95例^{111}In-BLM肺显像，肺癌诊断灵敏度81%(71/88)、准确性79%(75/95)、阳性预测值96%(71/74)。蒋宁一[59]利用^{99m}Tc PPM对30例临床诊断为肺肿瘤病人进行SPECT显像，对肺癌诊断的灵敏度、特异性及准确性分别为84%、80%和83%，以滞留指数(RI)为阈值，则分别为88%、100%和90%。黄俊星等[60](1996年)报道32例肺部疾病应用^{99m}Tc PPM肺肿瘤显像、病灶滞留指数(RI)与病理对照，诊断肺癌灵敏度92%、特异性100%和准确性93%。Even Sapir[61]对20例SCLC和19例NSCLC，利用^{57}Co BLM SPECT定量测量体内肿瘤BLM与肿瘤细胞DNA结合相关性研究，体外测量DNA和^{57}Co BLM结合与体内SPECT测量肿瘤^{57}Co BLM浓聚相关性高($r=0.85$)。SCLC病灶摄取^{57}Co BLM值与NSCLC无显著差异，2.97%vs 2.72%，$P>0.5$。对化疗无反应的肿瘤病灶^{57}Co

BLM 浓聚显著高于对化疗敏感的肿瘤病灶，5.83%±1.97%vs2.55%±1.23%，$P<0.001$。^{57}Co BLM 显像对探测肺癌脑、肝、骨转移定位有一定的价值。淋巴瘤摄取^{57}Co BLM 高于淋巴结转移癌。使用双核素显像剂检查可提高诊断符合率。孙新[62]报道^{99m}Tc-MIBI 和^{99m}Tc-PPM 显像联合应用，诊断原发性肺癌灵敏度、特异性和准确性分别提高到95%、100%和96.4%。

四、肺癌放射免疫显像

1. 放射免疫显像原理

放射免疫显像(radioimmunoimaging，RII)是以抗原-抗体特异性结合的免疫学原理为基础，利用放射性核素标记抗体识别相应的肿瘤抗原或其片段，进行肿瘤显像定位。核素标记肿瘤相关抗体或其片段经静脉注入体内后，部分可定向地与肿瘤细胞相结合，在适当的时间内，使用SPECT 作全身或局部显像来识别肿瘤所处的部位或大小，也可使用放射性^{131}I-肿瘤相关抗体导向治疗。

肺癌 RII 的放射性核素主要包括^{123}I、^{131}I、^{111}In、^{188}Re 或^{99m}Tc 等，其中^{99m}Tc 或^{111}In 标记抗CEA 单克隆抗体(monoclonal antibody McAb)或其片段[$F(ab)_2$]临床报道居多，约占肺癌 RII80%以上，其次是抗CA-50 抗体、抗CA19-9 抗体、抗肺腺癌 McAb、抗肺鳞癌 McAb、抗大细胞肺癌 McAb、抗小细胞肺癌 McAb、抗β_2 微球蛋白 McAb、抗癌基因产物(c-myc)McAb、抗上皮生长因子受体McAb 等。

多项研究表明[63~66]，^{99m}Tc 或^{111}In 标记抗CEA 单克隆抗体RII，临床上对原发性肺癌诊断的符合率为75%～100%，有助于肺癌分期、转移病灶定位、术后瘢痕与肿瘤复发、残留鉴别诊断，及预后的评价。肺癌患者血清CEA 水平与抗CEA 单克隆抗体RII 阳性率无关。肺癌局部血供、抗体转运的生理屏障和细胞表面抗原的表达是影响肿瘤与抗体结合的主要因素。肿瘤病灶摄取完整抗体(McAb)绝对值高于抗体片段[$F(ab')_2$、F(ab)]，肿瘤/本底比值抗体片段显著低于完整抗体(1.26±0.12vs 1.70±0.32；$P<0.01$)。由于抗体片段的分子量较小，渗透性强，检测原发肿瘤、局部肿瘤复发和淋巴结转移灵敏度较高。检测肺癌肝转移抗体片段灵敏度也高于完整抗体(87% vs 73%)。但是抗体片段血液清除和全身清除较完整抗体迅速，选择适当的时间显像可使肿瘤检出率大大提高。Behr 报道[67]25例肺癌，注射^{99m}Tc-抗CEA $F(ab')_2$ 后1 小时显像阳性率17%，延迟4 小时阳性率提高到94%。

2. 显像方法

病人准备：使用^{131}I 标记抗CEA 抗体，注射前3 天口服复方碘溶液，每天3 次，每次5～10 滴，连续10 天，封闭甲状腺。使用^{99m}Tc-抗 CEA 抗体，注射前30 分钟口服过氯酸钾400mg，封闭甲状腺、唾液腺，并减少胃内放射线分布。注射抗体前，必须取冷抗体 200 μg/100μl做皮试，阴性者可注射显像剂。

注射剂量 一般^{123}I、^{131}I、^{111}In 标记抗CEA 抗体或其片段 74～185MBq(2～5mCi)/2～20mg 抗体；^{99m}Tc 标记抗CEA 抗体或其片段740～1 110MBq(20～30mCi)/2～20mg 抗体。

显像时间根据所用核素物理半衰期而定，例如：半衰期较长的^{131}I(8.04 天)或^{111}In

(2.81 天)标记抗CEA 抗体，一般为24～72h 显像；半衰期较短的¹²³I(13.2 小时)或^{99m}Tc(6.02 小时)标记抗CEA 抗体，则为6～24h 显像。

选择与核素能量匹配的准直器，胸部多体位平面、断层显像，探查肺癌转移病灶选择全身显像。由于标记抗体绝大部分滞留在纵隔血池、肝脏、脾脏网状内皮系统，肿瘤/本底比值较低，影响对肿瘤影像判断，采用双核素计算机减影技术，例如^{99m}Tc RBC/¹³¹I 抗CEA 抗体影像核素能量相减，能够明显改善影像质量，提高对肺癌并纵隔、心包、胸膜、肝脏等转移病灶检出率。CT/RII SPECT 图像融合处理技术是把解剖结构影像与肿瘤免疫功能影像有机结合，有利于肺癌早期诊断。

心脏、大血管血池及肝、脾、肾脏以外，肺、肺门、纵隔、胸膜局部或头颈、腹盆腔局部异常放射性浓聚区，T/N 大于1.31，为RII 阳性，提示恶性肿瘤(图7-24)。

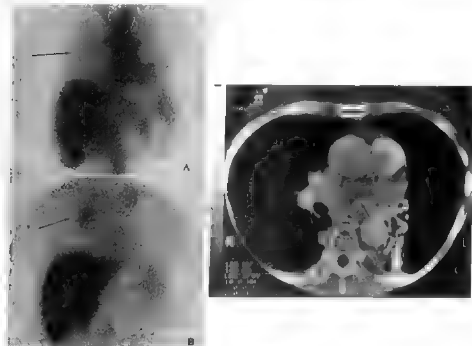


图7-24　右肺中央型肺癌

¹¹¹In 抗CEA 抗体显像。A：3h 病灶轻度放射性浓聚；B：延迟24h 显像肺癌放射性浓聚明显增强；C：CT 影像

3. 临床应用评价

1978 年，Goldenberg 首次临床成功应用¹³¹I 标记抗CEA 多克隆抗体进行RII 定位诊断各种CEA 分泌肿瘤。20余年来，RII 肺癌的研究主要局限在实验室和临床前期阶段，用于肺癌RII 的单克隆抗体主要由肿瘤相关抗原CEA 产生。¹¹¹In 或^{99m}Tc 标记抗CEA 抗体显像，原发性肺癌诊断符合率为75%～100%[1]。转移灶的检出率取决于肿瘤大小和部

位，小于2cm肝转移病灶通常检出率较低。一项多医疗中心对小细胞肺癌研究表明，利用RII肿瘤分期的准确性与传统的分期方法相同，阳性预测值大于95%。在非小细胞肺癌，RII对于检测纵隔和远处转移病灶优于CT。Kairemo等[68]报道30例^{111}In标记抗CEA抗体片段和16例^{99m}Tc标记抗CEA抗体RII结果，与CT影像结果对照，27/28(96.4%)原发性肺癌呈阳性，总数为78个转移灶，有61个(78%)RII检出，高于CT检出46个(58.9%)。孙晓春等[69]采用^{99m}Tc标记三种McAb[抗人大细胞肺癌McAb(2E3)、抗人肺鳞状细胞癌McAb(Sm-1)和抗人肺腺癌细胞McAb(Am-7)]，对53例患者进行肺RII。结果：53例中真阳性34例(肿瘤直径5.74±3.12cm)，假阴性10例(肿瘤直径2.45±1.01cm)。2E3的诊断灵敏度为83%，高于Sm-1(76%)和Am-7(50%)；混合单抗(2E3+Sm-1)为87%。混合抗体可明显提高肺非鳞状细胞癌的检出率(由41.6%升至80%，$x^2=3.91$，$P<0.05$)。断层显像检出率比平面显像提高20%(由72%提高到92%)。肺RII准确性为81%，高于支气管镜活检(75%)及痰细胞检查(47%)。苗积生等[70](2001)利用^{99m}Tc标记小细胞肺癌单克隆抗体2F$_7$F(ab')$_2$片段RII，14例小细胞肺癌RII阳性率93%，其中化疗前或正在化疗显像阳性率100%(9/9)，多次化疗后阳性率80%(4/5)，4例非小细胞肺癌RII为阴性。Rusch[71](1993)对22例非小细胞肺癌和1例肺部良性病变，进行^{99m}Tc标记肺鳞癌单克隆抗体片段(NR-LU-10)RII，22例肺部原发恶性肿瘤RII均为阳性，1例肺良性病变为阴性。

目前使用的McAb均为鼠源性，反复注入人体可能引发过敏反应及产生人抗鼠抗体(HAMA)，影响显像诊断。随着医学免疫学技术的发展，人单抗制备、标记技术可望解决，肺癌RII有可能成为临床肺癌诊断、肿瘤分期的主要手段之一。

五、肺癌生长抑素受体显像

1. 肺癌生长抑素受体显像原理

肺癌生长抑素受体(somatostatin receptor，SSTR)是位于细胞膜表面的蛋白分子，受体与相应的配体结合产生调节生化代谢、激素释放及细胞膜离子通透性等细胞的生理、病理反应。目前应用核素标记肿瘤受体显像主要包括生长抑素受体(SSTR)、血管活性肠肽受体(VIPR)、类固醇激素受体、神经受体等四大类，临床用于肺癌受体显像，主要是SSTR类。

SSTR体内生理性分布主要在脑和自主神经细胞，胃肠道、胰腺、腮腺等消化腺及内分泌腺细胞，淋巴滤泡生发中心，肾小管上皮细胞等。肺组织SSTR分布含量极低，难以用目前的技术检测出。当肺组织发生癌变包括小细胞癌、类癌、非小细胞癌，肿瘤组织SSTR表达显著增高。此外，肺部活动性肉芽组织病变，如结节病、肺结核等，病变组织SSTR表达增高。

奥曲肽(octreotide，OCT)是一种人工合成的人体生长抑素(SST)8肽化合物，分子量1.6kDa，与SSTR-2和SSTR 5亚型具有较高的亲和力。研究证明肺癌能高表达SSTR-2。利用放射性核素^{111}In或^{99m}Tc标记的配体(OCT、depreotide等)同肿瘤细胞受体特异性结合的原理，通过SPECT显示肺癌受体分布部位、表达密度及亲和力的肿瘤影像诊断。具有无创伤性、高灵敏度、高特异性和无过敏反应发生等优点。

2. 显像方法

静脉注射^{111}In-DTPA-OCT 185MBq(5mCi)，3～4h 和 24～48h 胸部平面及断层显像。影像分析以视觉影像判断为主，与X 线胸片、CT 片或MRI 影像对照，肺部结节局部摄取^{111}In-DTPA-OCT，并随时间延迟摄取增高，为肺肿瘤受体显像阳性，提示肺部恶性肿瘤。肺部结节无摄取^{111}In-OCT 为阴性，提示肺部良性病变。半定量分析则在平面影像中勾画肺部结节病灶区，与对侧相应区域，测量局部放射性计数，计算病灶/正常肺影(T/N)比值，>1.31 为阳性病变。

^{111}In-DTPA-OCT 体内生理显影器官心脏和大血管血池、肝脏、肾脏、膀胱。肾脏为主要的排泄器官。

3. 临床应用评价

肺癌病灶摄取奥曲肽的数量，取决于肿瘤SSTR 的密度和活性。早期文献报道主要为小细胞肺癌和类癌(神经内分泌癌)诊断。近年研究证实非小细胞癌病灶高度浓聚。临床主要用于肺部结节良、恶性病变鉴别诊断，肺癌转移病灶定位，预测 SST 类药物分布及疗效评价。

Blum 等[72](2000)报道 114 例胸部 X 线照片显示肺部孤立结节(SPN)，采用^{99m}Tc-depreotide SPECT 肿瘤受体显像，其中：88 例病理诊断恶性肿瘤，包括 SCLC 和 NSCLC，85 例显像阳性，3 例假阴性；26 例病理诊断良性病变，19 例显像阴性，7 例假阳性，包括 6 例肉芽肿和 1 例错构瘤。^{99m}Tc-depreotide 诊断肺部恶性肿瘤的灵敏度和特异性分别为 96.6%和 73.1%。Bomhardieri[73](1995)对 21 例疑小细胞肺癌静脉注射^{111}In-OCT 111MBq 5 小时全身和胸部平面显像。在肺原发肿瘤中，20 例小细胞肺癌均为阳性，1 例肺腺癌为阴性。探测肺癌转移灶阳性率，纵隔转移为94%，骨转移为75%，腹部淋巴结转移为71%，2 个肝转移病灶未检出，但发现5 个其他检查未能发现的病灶。血液神经元特异烯醇化酶(NSE)水平低的患者肿瘤摄取^{111}In-OCT 低。使用非标记OCT 药物治疗后，肿瘤摄取^{111}In-OCT 增加，而正常组织摄取减少，有助于发现肿瘤病灶。

(乔德尧　詹安戊)

第5节　PET 显像技术在肺癌诊断中的应用

一、PET 简介及其应用

1. PET 简介

PET (positron emission computed tomography)是正电子发射计算机断层显像之简称。这种新的医学影像技术自1995 年临床应用以来，显示出极大的临床价值。随着新的有效示踪剂的合成和越来越多临床应用软件的推出，PET 技术必将在肿瘤的临床诊断和科研工作中发挥更加重要的作用。

PET与其他核医学技术一样，是以放射性核素作为示踪剂，研究各种不同的物质在体内的分布、代谢和功能。所不同的是，PET技术是采用正电子放射性核素。

大部分人体固有元素的放射性核素都是正电子核素。正电子核素为一系列的人造核素，由医用回旋加速器生产。正电子核素的核内质子含量高，原子序数较低，故以核内放出带正电荷的能量粒子的方式衰变；其发射的粒子在物理性质上与电子一样，只是电荷相反，故称为正电子。从核内发出的正电子属于反物质。所以，射出后几乎立即就与自由电子结合湮灭，电子对质量消失，转换为一对反向180°、能量为511kev的光子(γ射线)。

目前，我们使用的正电子核素^{11}C、^{13}N、^{15}O和^{18}F(表7-2)，由于可取代在生物活动、生命现象中至关重要的各种分子中的碳、氮、氧及氢，而不改变上述分子的生物特性和功能，从而使利用PET探测器从体外观察、研究、分析和成像成为可能。把正电子核素标记的药物注入病人体内，便可通过PET扫描仪探测其发射的γ射线，构成三维空间图像，反映其在体内相应生物活动的空间分布和动态改变[74]。

表7-2 肿瘤研究中可选用的PET放射性药物

品种	应用
$^{15}O(H_2O)$	血流量的研究
^{18}F-FDG	葡萄糖代谢
^{11}C-甲硫氨酸	蛋白代谢
^{18}F-奥曲肽	受体显像
^{18}F Fluorodeoxyuridine	细胞分裂繁殖
^{18}F-Fluoromisonidagole	乏氧研究

2. PET在肿瘤临床上的应用

随着肿瘤影像学的迅速发展，在无创性诊断技术中，B超、CT、MRI等已成为肿瘤诊断中的重要手段。通过CT等检查，可得到被检查部位的断层图像，它能显示出病变的形态和大小，以及其相关的解剖关系和解剖细节，称之为解剖显像。而用PET所获得的断层图像，主要反映了组织/细胞的代谢信息，我们称之为代谢影像(metabolic imaging)[75]。此外，通过放射性标记示踪剂的研究和开发，PET可以对人体内器官、组织和细胞的各种功能进行体外显像。例如，PET的受体显像为研究细胞各种受体的功能和结构提供新的技术。通过基因的正电子核素的标记，令基因显像进而研究这些基因的表达。PET的图像具有丰富的内涵，它不仅反映局部组织的解剖形态，更主要的是它显示了机体特定部位的生理生化功能，它反映活体靶组织在某一时刻的血流灌注、糖/氨基酸/核酸/氧代谢或受体的分布及其活性状况，可给出相应的活体生理参数。它对研究和判断疾病的发生、发展及其转归有重要价值。

PET技术的优点在于其影像为代谢影像。肿瘤细胞由于基因发生突变而出现细胞内的各种代谢的变化。经一定时间，才出现形态学上的改变。代谢的变化常早于解剖形态的变化。因此，PET技术在肿瘤的早期诊断上有一定的优势。同时，PET的全身三维图像为恶性肿瘤的分期，转移病灶的追踪，原发病灶的寻找等提供很好的资料。随着PET技术不断成熟，将在肿瘤的诊断和科研中发挥重要的作用[76~78]。

二、^{18}F-FDG-PET 肿瘤代谢显像的原理和方法

1. ^{18}F-FDG 作用原理

^{18}F-FDG 是最常用的肿瘤代谢显像剂，其代谢途径与天然葡萄糖相似。通过载体传递转运系统运输到组织细胞内，在己糖激酶作用下催化磷酸化，变成6磷酸 ^{18}F 脱氧葡萄糖(^{18}F-FDG-PO_4)，但它不像6磷酸葡萄糖能继续代谢，而较长时间滞留在组织细胞内。在葡萄糖代谢平衡时，滞留量大体上与组织葡萄糖消耗量一致，因此，^{18}F-FDG 能反映体内细胞葡萄糖代谢状态[79]。

2. ^{18}F-FDG-PET 显像检查方法

受检者禁食至少6小时，使血糖处在一个稳定低水平(最好在正常空腹血糖值以内)，如血糖水平较高，将影响肿瘤细胞对FDG的吸收和利用。

^{18}F-FDG 的注射用量为100～400MBq(8～12mci)。建议采用静脉置管以减少外渗和引起淋巴转运的发生。注射点应在病变区的对侧和远离要检查的病变区。

一般常规注射示踪剂后45分钟，才开始PET显像，以增加肿瘤本底比。此期间为示踪剂摄取阶段。期间应让病人安静平躺，放松肌肉，因为肌肉张力大或活动多，可增加^{18}F-FDG 在骨骼肌中的分布。不要走动、阅读、咀嚼、说话等；必要时使用安定，减少肌肉伪影。可多饮水以助排尿。检查前排空膀胱。膀胱有低浓度放射性尿液充盈，有助于确定膀胱边界。

检查期间病人要保持完全静息状态。根据检查的部位或全身，每个床位交替做^{68}Ga 的透射扫描(transmission scan)和发射扫描(emission scan)。电脑做出人体组织的衰减校正(attennuation correction)后，重建3D图像和三个方向的断层图像(包括横断面、冠状面和矢状面)[74,80]。

图像融合　将CT或MRI等影像与PET影像的相对的断层图像融合成一张图像，有助于阅片时对病灶的定位，特别是对脑和较小的肿瘤。同时分析解剖和代谢显像，从中可提供PET影像所缺少的解剖信息，更能精确地估计病变大小。

一般临床肿瘤显像，定性分析已可获得满意结果。定量分析有助于鉴别肿瘤的良恶性。一般常用半定量方法有T/N比值和SUV(即按体重归一的标准化摄取值)[81]。

由于图像经过衰减校正，可以通过划定感兴趣区方法，对病灶的代谢进行定量测定。常用为标准摄取值(standard uptake value，SUV)。

$$\mathrm{SUV}=\frac{\text{肿瘤组织放射性活度(MBq/g)}}{\text{注入放射活度(MBq)/体重(g)}}$$

SUV 与肿瘤组织示踪剂浓度和体内平均浓度有关，SUV 值越高，肿瘤的可能性越大，因测量SUV值需要做衰变、随机符合、散射、死时间等多个校正。尽管有许多限制因素，但SUV值在鉴别肿瘤良、恶性方面是有用的。如单个良性肺结节病灶，其SUV值通常低于2.5[82]。

三、^{18}F FDG-PET 在肿瘤临床的应用

^{18}F-FDG PET 在肿瘤临床的应用，主要有如下几个方面：

1. 病灶性质的鉴别诊断

^{18}F FDG PET 证明在鉴别病灶的良、恶性方面极为有用，特别是病人已经做 CT 或 MRI 等检查，确定病灶的位置，但不能确定病变的病理性质。包括肺部结节的诊断，胰腺肿块与胰腺炎结节鉴别，乳腺癌的诊断和鉴别诊断[illegible]。

2. 肿瘤的分期

恶性肿瘤的治疗效果，与治疗前是否能确立肿瘤的分期有明显的相关。而目前使用的检查方法，对于早期的转移灶和(或)是否伴有全身血行转移的确定，有其局限性。PET 的优点在于其较其他方法灵敏，故对于临床怀疑肿瘤已发生转移，而其他检查又未能确定者，可做PET 检查，及时确定，避免不必要的外科手术。可对其他显像方法发现阳性结果或怀疑是转移的病例进行鉴定，提供灵敏而准确的全身扫描断层检查，可明确是否有转移及转移灶的部位，以供临床选择正确的治疗方法和估计病人的预后(图7-25)[illegible–88]。

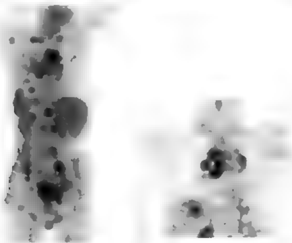


图7-25　PET 提示肺癌全身转移

3. 恶性肿瘤的原发病灶确定

当手术或活检提示转移性肿瘤；SPECT 骨影像检查提示骨转移；血清肿瘤标记物检查阳性；临床症状或体征疑有恶性肿瘤的存在，不明原因的发热或淋巴结肿大等等。PET 全身扫描是寻找原发恶性肿瘤的有效方法。对于不明来源的癌症，PET 有25%可以发现原发病灶[89]。

4. 对肿瘤治疗效果的评价

^{18}F-FDG-PET 对治疗效果的早期评价是很有帮助的。对治疗后的瘢痕和残留癌灶做出鉴别。特别在脑部，可很好地鉴别放疗后水肿、坏死和肿瘤的残存或复发。

对于肺和头颈部肿瘤及治疗后瘢痕的鉴别亦很有帮助。在结肠癌随访的病例中，CT对盆腔肿块不能鉴别而需要活检证实，而FDG PET 可以鉴别瘢痕与复发。在化疗1～2个疗程后，病灶的FDG 摄取明显下降或完全被抑制。对多数肿瘤的化疗或放疗（淋巴瘤、乳腺癌、肉瘤、卵巢肿瘤、肺癌、头颈部肿瘤、生殖细胞肿瘤、直结肠癌、肝转移癌），做FDG 定量分析是有帮助的，可早期发现治疗的效果。对于疗效不好的，可及时终止治疗或改用新的疗法[90～93]。

5. 评价肿瘤病灶 FDG 摄取的量与预后

胶质细胞瘤的组织学分类和FDG 的摄取程度有很好的相关性；同时，FDG 摄取与病变的预后也有明确的关系。头颈部肿瘤摄取FDG 较高，提示肿瘤将发展迅速。转移灶在治疗后对FDG 的摄取下降与否也是衡量疗效的有价值指标。

四、PET 在肺癌诊断上应用

美国癌症协会报道，在美国每年有17.2 万例新的肺癌病人。肺癌占全部肿瘤死亡数的36%。可切除的肺癌仅占初次发现的病例的20%～30%。而且，每年有3 万例肺癌病人在开胸手术时，由于胸膜、纵隔或肺门淋巴结转移而认为不适宜手术。如术前能正确诊断，可减少不必要的手术和降低术后并发症。

^{18}F FDG-PET 对肺癌的探测，灵敏度和特异性均在 90%以上[94～96]。

1. 对肺内孤立性结节良恶性的鉴别和评价

在治疗前，对肺内孤立性结节(SPN)病变的良恶性鉴别是很重要的。在美国，每年诊断肺单结节(SPN)约15 万例，其中50%～60%为良性病变。PET 对肺单结节病变的鉴别，有其独特的优点。在一组 267 例病例中，PET 对 SPN 诊断的敏感性和特异性分别高达96.25%和 84.78%（表 7-3）[97～102]。

表 7-3　PET 诊断 SPN 敏感性和特异性

作者	年份	例数	敏感性	特异性
Prauer	1998	51	91.16%	82.61%
Lowe	1998	89	91.76%	90.00%
Gupta	1996	61	93.30%	87.50%
Duhaylongsod	1995	47	100.00%	81.30%
Weber	1995	19	81.80%	75.00%
合计		267	96.25%	84.78%

PET 与CT、针细活检、纤支镜和胸腔镜比较，具有以下优点：①敏感性高，特异性强，

无创伤，因此可反复进行检查；2病人无痛苦，愿意接受；3操作上无危险性等。见表7-4

表7-4 几种诊断SPN临床方法的比较

临床方法	优点	缺点
CT	无创性，灵敏度高	假阳性高
PTNAB(针吸活检)	特异性高	假阴性高10%~25%。创伤性检查
FOB(纤支镜)	危险性较低	敏感性65%~79%。受病变部位所限
VATS(胸腔镜)	灵敏度和特异性高	创伤性检查，需要在麻醉下进行检查
^{18}F-FDG PET	灵敏度和特异性高，无创伤性检查，可反复进行	偶有假阳性

2. 肺癌的术前临床分期

肺癌术前的正确临床分期，有助于正确选用适当的治疗措施。例如：病人只有一侧肺门淋巴结转移，则具有手术指征；相反，如双肺门受侵或已有远处转移，则失去手术机会。

^{18}F-FDG PET显像中淋巴结转移的确定，是按照淋巴结有^{18}F-FDG摄取增高作为淋巴结的转移判断的标准(图7-26)。尽管正常大小的淋巴结(直径小于1cm)，亦有转移的可能。PET对淋巴结转移的诊断灵敏度和特异性分别为83%和94%，CT仅62%和69%，MRI为48%和64%(图7-27，表7-5)[87,88,103,104]。

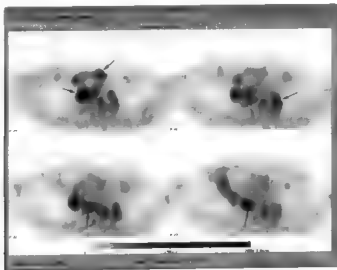


图7-26 PET提示肺癌并纵隔淋巴结转移

表7-5 术前^{18}F-FDG PET对非小细胞肺癌分期与病理检查的对照[105-107]

作者	病例数	灵敏度%	特异性%
Berlangieri	26	93%	83%
Lewis	34	99%	97%
Valk	62	85%	95%

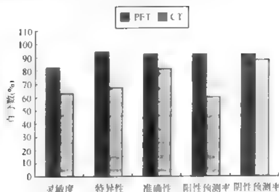


图7-27 PET和CT对71处纵隔淋巴结转移灶的检查对比

3. 对肺癌疗效的观察

在手术、放疗、化疗等治疗后，PET 可用于监测有无复发、残留病灶的定位、治疗是否有效。在进行有效的化疗时，通过PET 显像观察到病灶摄取FDG的浓度下降，提示治疗是有效。同时，PET 对鉴别残留病灶与瘢痕组织是有很大的临床意义的[108]。

（唐安戌）

参 考 文 献

[1] 李铁一. 肺癌的影像学诊断. 中华放射学杂志，1997，31：441

[2] 荣独山. X线诊断学(第二册). 第2版. 上海：上海科学技术出版社，1993. 135

[3] 吴恩惠. 医学影像学. 第4版. 北京：人民卫生出版社，2001. 109～165

[4] 肖湘生，洪应中，荣独山. 胸膜凹陷征形成的病理基础. 中华放射学杂志，1988，22：85～88

[5] Yankelevitz DF，Henschke CI. Small solitary pulmonary nodules. Radiologic Clinics of North America，2[illegible]，38：471～478

[6] Edlington GA. Management of solitary pulmonary nodules. Postgrad Med，199[illegible]，169：443～448

[7] Park BJ，Louie O，Altorki N. Staging and surgical management of lung cancer. Radiologic Clinics of North America，2000，38：545～561

[8] Henschke CI，Yankelevitz DF. CT screening for lung cancer. Radiologic Clinics of North America，[illegible]，38：487～495

[9] Zwirewich CV，Vedal S，Miller RR，et al. Solitary pulmonary nodule：high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. Radiology，1991，179～184

[10] 郭光明，蔡祖龙，倪庆学. 空泡征的CT病理再研究. 中华放射学杂志，1996，30：392～39[illegible]

[11] 马争，白友贤，朱智仁. 支气管包裹充气征诊断周围型肺癌的临床意义. 中华医学杂志，1991，71：411～41[illegible]

[12] 马大庆. 周围型肺癌钙化征象的CT表现及诊断意义. 中华放射学杂志，1993，27：370～372

[13] 李研瑜，王健，陈萍. 胸膜凹陷征的CT表现及其病理基础. 临床放射学杂志，1992，11：175～177

[14] 于大子，王仪士，高一吉. 肺癌肺门纵隔淋巴结转移纵隔胸壁直接侵犯的CT评价——附[illegible]例CT与手术病理对照. 临床放射学杂志，1991，10：115～118

[15] 李铁一，冀景玲，马大庆. 肺内孤立结节的CT诊断——CT、普通X线与病理对照研究. 中华放射学杂志，198

23;346～349

[16] 马大庆 直径2cm以下肺孤立结节的CT鉴别诊断. 中华放射学杂志,1997,31:497～499

[17] 韩玉成,郎志谨,张连君,等. 高分辨率CT对周围型小肺癌的诊断价值. 中华放射学杂志,1994,28 737～740

[18] Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. Magnetic resonance imaging of the thorax. Radiologic Clinics of North America, 2000, 38; 593～620

[19] 刘士远,肖湘生,李成洲,等. MRI对支气管肺癌阻塞性肺炎及肺不张的鉴别诊断价值,CT对照研究. 中国医学计算机影像杂志,1997,3;172～174

[20] 陈萍,肖湘生,董生,等 肺癌磁共振成像分析与病理对照. 中华放射学杂志,1996,30;265～266

[21] 刘士远,肖湘生 MRI信号强度及弛豫时间对肺癌鉴别诊断价值. 国外医学·临床放射学分册,1994,17,136～140

[22] 刘士远,肖湘生. 磁共振信号强度区分肺癌组织类型的可行性研究 中华放射学杂志,1996,30;245～248

[23] 安宁预,高元桂,梁燕,等. 肺癌与结核球的MRI增强研究. 中华放射学杂志,1997,31,442～445

[24] 刘士远,肖湘生. 磁共振T2加权像点簇状高信号对肺癌组织类型的鉴别诊断价值 中华放射学杂志,1996,30;28～31

[25] 李成洲,肖湘生,刘士远,等. MRI增强对周围性肺结节的诊断价值. 中国医学计算机影像杂志,1996,2,170～172

[26] 刘士远,肖湘生,李成洲,等. 磁共振成像对肺癌淋巴结转移的诊断价值. 中国临床医学杂志,1998,5;140～145

[27] 潘惠忠,苗积生,沈毅,等 ^{67}Ga-枸橼酸盐用于肺癌显像的诊断分析. 肿瘤,1999,19,335～337

[28] Vorne M, Alanko K, Jarvi K, et al. Comparison of ^{67}Ga-citrate and ^{99m}Tc-glucoheptonate in the evaluation of pulmonary malignancies. J Nucl Med, 1987, 28; 442～446

[29] Vikman IE, Nagulin IA. ^{67}Ga-citrate in the diagnosis of lung diseases. Med Radiol (Mosk), 1987, 32; 27～30

[30] Shiskina VV, Atamaniuk NP, Zamiatin SS. Accumulation and localization of ^{67}Ga-citrate in cancerous lung tissue during diagnostic use of the preparation[Article in Russian]. Med Radiol (Mosk), 1986, 31; 39～42

[31] Lentle BC, Catz Z, Dierich HC, et al. ^{67}Ga scintigraphy and non-small-cell bronchogenic carcinoma; a quantitative in vivo predictive assay. CMAJ, 1987, 137, 815～817

[32] Takekawa H, Itoh K, Abe S, et al. ^{201}Tl uptake, histopathological differentiation and Na^{+}-K^{+} ATPase in lung adenocarcinoma. J Nucl Med, 1996, 37; 955～958

[33] Itoh K, Takekawa H, Tsukamoto E, et al. Single photon emission computed tomography using ^{201}Tl-chloride in pulmonary nodules; comparison with ^{67}Ga-citrate and ^{99m}Tc-labeled hexamethylpropyleneamine-oxime. Ann Nucl Med, 1992, 6; 253～260

[34] Togawa T, Suzuki A, Kato K, et al. Relation between ^{201}Tl to ^{67}Ga uptake ratio and histological type in primary lung cancer. Eur J Cancer Clin Oncol, 1985, 21; 925～930

[35] Hashimoto J, Yanai N, Fukai S, et al. ^{201}Tl and ^{67}Ga scintigraphies in the diagnosis of pneumoconiosis combined with lung cancer. Kaku Igaku, 1992, 29; 1353～1357

[36] Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, et al. Detection of lung lesions and lymph nodes with ^{201}Tl-SPECT. Nucl Med Commun, 1998, 19; 411～416

[37] Yokoi K, Okuyama A, Mori K, et al. Mediastinal lymph node metastasis from lung cancer; evaluation with ^{201}Tl-SPECT comparison with CT. Radiology, 1994, 192; 813～817

[38] Suga K, Kume N, Nishigauchi K, et al. ^{201}Tl-SPECT as an indicator for early prediction of therapeutic effects in patients with non-small cell lung cancer. Ann Nucl Med, 1998, 12; 355～362

[39] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Fukuda Y, et al. Differentiation of small solitary pulmonary nodules using ^{99m}Tc-MIBI and ^{201}Tl-SPECT. Clin Nucl Med, 1999, 24; 751～755

[40] 白景明编译,李亚明审校. 体内多药耐药的显像研究. 国外医学·放射医学核医学分册,1999,23;208～212

[41] 朱小华综述,吴华审校. 用于P-gp功能显像的^{99m}Tc显像剂研究进展. 国外医学·放射医学核医学分册,1999,23;206～208

[42] 林保和,张梅颖,许小宝,等. ^{99m}Tc-MIBI断层显像用于肺癌p-糖蛋白定性检测的临床研究. 中华核医学杂志,

1998,18:32～34

[43] Schillaci O, Monteleone F, D'Andrea N,et al. ^{99m}Tc-tetrofosmin single photon emission computed tomography in the evaluation of suspected lung cancer. Cancer Biother Radiopharm, 1999,14:129～134

[44] Yang ST, Zhou YZ, Zeng J ^{99m}Tc-MIBI single photon emission computed tomography in diagnosis of lung cancer and mediastinal metastasis lymph nodes. Zhongguo Yao Li Xue Bao, 1999,20:800～804

[45] 朱朝晖,周前,李方,等. ^{18}F FDG、^{99m}Tc MIBI 和^{111}In 奥曲肽对肺癌诊断和治疗评价的比较 中华核医学杂志, 2001,21:20～22

[46] Kao CH, Ho YJ, Shen YY, et al Evaluation of chemotherapy response in patients with small cell lung cancer using ^{99m}Tc-tetrofosmin. Anticancer Res, 1999,19:2311～2315

[47] Bom HS, Lim SC, Kim YC,et al Dipyridamole modulated ^{99m}Tc sestamibi lung SPECT in small cell lung cancer. Clin Nucl Med, 1999,24:97～101

[48] Hirano T, Otake H, Yoshida I, et al Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent ^{99m}Tc-DMSA J Nucl Med, 1995,36:202～207

[49] Atasever T, Gundogdu C, Vural G,et al. Evaluation of pentavalent ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy in small cell and non-small cell lung cancers. Nuklearmedizin, 1997,36:223～227

[50] Kao CH, Wang SJ, Wey SP,et al. Using ^{99m}Tc-(V) dimercaptosuccinic acid to detect malignancies from single solid masses in the lungs. Eur J Nucl Med, 1992,19:890～893

[51] Vorne M,Sakki S, Jarvi K, et al. ^{99m}Tc-glucoheptonate in detection of lung tumors. J Nucl Med, 1982,23: 250～254

[52] Vorne M, Alanko K, Jarvi K, et al Comparison of ^{67}Ga-citrate and ^{99m}Tc-glucoheptonate in the evaluation of pulmonary malignancies. J Nucl Med, 1987,28,442～446

[53] Passamonte PM, Seger RM, Holmes RA. ^{99m}Tc-glucoheptonate imaging in lung cancer and benign lung disease: concise communication. J Nucl Med, 1982,23:250～254

[54] Taillefer R, Beauchamp G, Leveille J. Comparative evaluation of ^{99m}Tc-glucoheptonate and ^{67}Ga citrate thoracic imaging in detection of mediastinal and hilar involvement in primary lung cancer J Nucl Med, 1983,24,997～1000

[55] 乔穗宪,唐安戊,周鉴傅. ^{99m}Tc-GH 亲肿瘤扫描对肝、肺癌诊断评价. 临床医学影像杂志,1991,2:32～33

[56] Langford JA, Miller RF, Pearson MC, et al. ^{99m}Tc-glucoheptonate lung imaging: has it a role in the diagnosis of bronchial carcinoma? Nucl Med Commun, 1986,7:907～914

[57] 李家秀,刘琳,曹秀华,等. 肺部肿瘤^{99m}Tc-葡萄二酸显像的初步应用. 中华核医学杂志,1999,19:118

[58] Goodwin DA, Meares CF, DeRiemer LH, et al. Clinical studies with ^{111}In-BLEDTA: a tumor-imaging conjugate of bleomycin with a bifunctional chelating agent. J Nucl Med, 1981,22:787～792

[59] 蒋宁一,卢献平,梁九根,等. ^{99m}Tc PPM 肺肿瘤显像的初步评价. 中华核医学杂志,1998,18:173～174

[60] 黄俊星,张艳华,张荚颖,等. ^{99m}Tc-平阳霉素肺显像的临床评价. 中华核医学杂志,1996,16:34～35

[61] Even-Sapir E, Bettman L, Iosilevsky G, et al SPECT quantitation of ^{57}Co-bleomycin to predict treatment response and outcome of patients with lung cancer. J Nucl Med, 1994,35:1129～1133

[62] 孙新,孙玉鹗,王钰琦,等. ^{99m}Tc-PPM 及^{99m}Tc-MIBI 肺显像诊断原发性肺癌. 中华核医学杂志,2001,21:28～29

[63] 左传涛. 肺癌放射免疫显像的临床应用. 国外医学·放射医学核医学分册. 2000,24:158～160

[64] Larson SM, Divgi CR, Scott AM. Overview of clinical radioimmunodetection of human tumors. Cancer, 1994, 73(3 Suppl):832～835

[65] Breitz HB, Sullivan K, Nelp WB. Imaging lung cancer with radiolabeled antibodies. Semin Nucl Med, 1993,23 127～132

[66] Goldenberg DM, Goldenberg H, Sharkey RM, et al. Clinical studies of cancer radioimmunodetection with carcinoembryonic antigen monoclonal antibody fragments labeled with ^{123}I or ^{99m}Tc. Cancer Res, 1990, 50(3 Suppl):909s～921s

[67] Behr TM, Becker WS, Klein MW, et al. Diagnostic accuracy and tumor-targeting kinetics of complete versus fragmented ^{99m}Tc-labeled anti-carcinoembryonic antigen antibodies: an intraindividual comparison. Cancer Res. 1995,55(23 Suppl):5786s～5793s

[68] Kairemo KJ, Aronen HJ, Liewendahl K. Radioimmunoimaging of non-small cell lung cancer with ^{111}In and ^{99m}Tc-labeled monoclonal anti-CEA antibodies. Acta Oncol, 1993,32:771～778

[69] 孙晓春,周前 ^{99m}Tc 标记三种抗人肺癌细胞单抗肺放免显像的临床研究. 中华核医学杂志,1996,16:77～80

[70] 苗积生,潘惠忠,刘进军,等. 小细胞肺癌单抗临床放免显像研究. 第六届全国核医学学术会议论文摘要汇编(广州),2001,28

[71] Rusch V, Macapinlac H, Heelan R, et al. NR-LU-10 monoclonal antibody scanning:a helpful new adjunct to computed tomography in evaluating non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993,106:200～204

[72] Blum J, Handmaker H, Lister-James J,et al. A multicenter trial with a somatostatin analog ^{99m}Tc depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. Chest 2000,117:1232～1238

[73] Bombardieri E, Chiti A, Crippa F,et al. ^{111}In-DTPA-D-Phe 1-octreotide scintigraphy of small cell lung cancer. J Nucl Med, 1995,39(4 Suppl 1):104～107

[74] Cherry S. Dahbom,HoffmanE,et al. Evaluation of a three dimensional reconstruction algorithm for multislice PET scanners. Phys Med Biol,1992,37:779

[75] Jones T. The role of PET within the spectrum of medical imaging. Eur J Nucl Med, 1996;23:207

[76] Jones T. The imaging science of positron emission tomography. Eur J Nucl Med,1996, 23:807～813

[77] Jones T, Tilsley DW, Wilson CB,et al. Positron emission tomography for tumour assessment. NMR Biomed, 1992,5:265～269

[78] Valk PE, Pounds TR, Tesar RD,et al. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. Nucl Med Biol, 1996,23:737～743

[79] Van Wygaarden KE,Pauwels EKJ. ^{18}F-FDG and tumor metabolism. Nucl Med Commum,1995,16:9871

[80] Weber WA, Ziegler SI, Thodtmann R,et al. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG-PET. J Nucl Med,1999,40:1771～1777

[81] Rigo P. Oncological applications of PET with FDG. Eur J Nucl Med,1996,23:1641

[82] Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, et al. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. J Nucl Med, 1994. 35(11):1771～1776

[83] Adler LP,Blair HF, Williams PR,et al. Grading liposarcomas with PET and FDG. J Comput Assist Tomogr, 1990,14:960

[84] Dewan Na,Gupta NC,Redepenning LS,et al. Diagnostic efficacy of FDG-PET imaging in solitary pulmonary nodules. Chest,1993,104:997

[85] Pats EF Jr, Lowe VJ, Goodman PC, et al. Thoracic nodal staging with PET imaging with ^{18}F FDG in patients with bronchogenic carcinoma. Chest, 1995,108:1617～1621

[86] Bury,Dowlati A,Paulus P, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by staging of non-small cell lung cancer by whole body FDG-PET. Eru Respir J,1996,9:410～411

[87] Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. ^{18}F deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastasis in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med,1998,25(9):1244～1247

[88] Lau CL, Harpole DH Jr, Patz E. Staging techniques for lung cancer. Chest Surg Clin N Am, 2000, 10(4): 781～801

[89] Pounds TR,Valk PE,Haseman MK,et al. Whole body FDG-PET imaging diagnosis of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med, 1995,36:57

[90] Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. Eur Respir J,1999,14:1376～1380

[91] Gupta NC,Falk PM,Frank AL,et al. Pre-operative staging of colorectal carcinoma using positron emission tomography. Nebr Med J,1993,78:30～35

[92] Lapela M, Grenman R, Kurki T, et al. Head and neck Cancer: detection of recurrence with PET and FDG. J Nucl Med, 1995, 197: 205

[93] Lapela M, LesLkinen S, Minn HR, et al. Increase glucose metabolism in untreated nonHodgkins lymphoma a study with FDG and PET. Blood, 1995, 86: 3522

[94] Choi N, Baumann M, Flentje M, et al Predictive factors in radiotherapy for non-small cell lung cancer present status. Lung Cancer, 2001, 31(1): 43~56

[95] Dhital K, Saunders CA, Seed PT, et al [18]F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 18(4): 425~428

[96] Kalff VV, Hicks RJ, MacManus MP, et al Clinical impact of [18]F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer a prospective study. J Clin Oncol, 2001, 19(1): 111~118

[97] Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA, 2001, 285(7): 914~924

[98] Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany Eur J Nucl Med, 2000, (10): 1441~1456

[99] Prauer HW, Weber WA, Romer W, et al. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18]F-fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. Br J Surg, 1998, 85: 1506

[100] Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J Clin Oncol, 1998, 16: 1075

[101] Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, et al. Solitary pulmonary nodules detection of malignancy with FDG-PET Radiology, 1992, 184: 441

[102] Weber WA, Schwaiger M, Avril N, et al. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. Nucl Med Biol, 2000, 27: 683~687

[103] Hauber HP, Bohuslavizki KH, Lund CH, et al A positron emission tomography in the staging of small cell lung cancer: a preliminary study. Chest, 2001, 119(3): 950~954

[104] Midthun DE, Swensen SJ, Pett JR, et al. Clinical strategies for solitary pulmonany nodules. Ann Rev Med, 1992, 93: 195

[105] Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, et al. [18]F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg, 1999, 16: S25~S30

[106] Lewisp P, Grifinn S, Marsden P, et al. Whole body FDG-PET in preoperative evaluation of lung cancer. Lancet, 1994, 344: 1265

[107] Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. Ann Thorac Surg, 1995, 60: 1573~1581

[108] Inoue L, Kim EE, Komaki R, et al. Detecting recurrent of residual lung cancer with FDG-PET. J Nucl Med, 1995, 36: 788

第8章　肺癌的纤维支气管镜和经皮肺穿刺活检诊断

第1节　纤维支气管镜检查

纤维支气管镜检查是诊断肺癌,特别是中央型肺癌的主要方法之一。纤维内镜检查发展迅速,是许多内脏疾病不可缺少的检查方法。检查一般采用1%～2%丁卡因(地卡因)或2%利多卡因行局部黏膜麻醉,操作方便,患者痛苦少,可视范围大。气管、主支气管、叶支气管、段和亚段支气管病变均可见到,并可在病变部位取活检、刷片及照相等,不但可诊断肺癌,对癌前病变也可确定病变性质和范围。

纤维支气管镜检查前,操作者必须详细了解患者病史,阅读患者的胸部X线摄片或CT片,确定病变部位、病灶大小及邻近肺部情况。检查时操作者必须十分仔细地观察每个视野情况,包括支气管管腔,黏膜结构、颜色,血管纹理,出血倾向,分泌物颜色和性状等。根据纤维支气管镜检查的镜下改变,结合临床、X线特征,对肺癌临床诊断有重要意义。

一、适应证

凡有以下情况,临床怀疑肺癌者,都可进行纤支镜检查:①原因不明的咳嗽、间歇性血丝痰及胸痛,临床怀疑肺癌者;②胸部X线检查发现有不明原因肿块;③原因不明肺不张,一侧肺门增大;④难以解释的哮鸣、声带或膈肌麻痹;⑤原因未明的胸腔积液;⑥年龄较大,同一部位反复发生肺炎者。

二、肺癌的纤维支气管镜检查所见的类型和特征

(1) 管内增殖型　　包括菜花状、桑葚样、息肉状、结节状病变,多向腔内突出或隆起的肿物,管腔呈不同程度狭窄或阻塞,表面可有灰白色坏死物覆盖或出血(书后彩图8-1)。大多数鳞癌和部分未分化癌多呈这种类型改变,特别是鳞癌,常有比较厚的灰白色坏死物被覆。

(2) 管壁浸润型　　黏膜增厚、粗糙,呈颗粒状突起,凹凸不平,表面充血、易出血、肿胀,软骨环消失、管腔有不同程度狭窄。腺癌多表现为此型,约半数未分化癌亦以此型表现为主(书后彩图8-2,8-3)。

(3) 间接征象　　管壁呈外压性改变、管嵴增宽、黏膜轻度充血、肿胀,但黏膜表面光滑。周围型肺癌多属此型改变,以腺癌多见。

(4) 正常　段或亚段以内支气管黏膜正常,管腔通畅。周围型肺癌或细支气管肺泡细胞癌,纤维支气管镜下可呈正常改变。

肺癌在纤维支气管镜检查下能见肿瘤直接征象,如见新生物,管壁浸润者,约占50%～70%。仅见间接征象者,约为25%～35%。检查者在观察完各个叶、段支气管后,要在病变或表现异常部位取活检和(或)刷检。若见肿物或肿物伴浸润病变者,活检阳性率可达90%以上,刷检阳性率一般多为70%～80%。呈管壁浸润型者,刷检更重要,因刷检取样的面积大,易得阳性;两者结合可提高诊断阳性率。活检时应强调第一次取活检的重要性,因第一次活检时视野最清楚,取得组织的阳性率最高;也要强调取材部位多点而且要深,特别是表面有坏死物被覆时,更要注意剔除坏死物深取到肿瘤组织。

如果纤维支气管镜检查未见肿物,仅见管腔受外压,局部黏膜隆起,但黏膜表面正常者,可行经支气管针吸活检,即经纤支镜将活检针尖推出,垂直刺入病变部位,深度约0.8～1.2cm,用50ml注射器连接负压抽吸,针在病变部位内进退3～4次,同一病变部位可穿刺2～3个位置,退出后将吸出物滴在载玻片上,涂匀,用乙醚酒精固定送检。此法也可用于纵隔肿大淋巴结穿刺活检,需根据胸CT摄片确定穿刺部位。

肺呈弥漫性病变或亚段以外的外周结节性病灶,纤支镜检查通常不能窥见异常,可在充分局麻下,在胸部X线透视指导下,经纤支镜将活检钳伸至病灶中钳取活检,最好同时取活检2～3粒,可提高诊断阳性率,也可同时进行刷检。这类病人如用超细纤支镜配合肺活检,诊断阳性率可明显提高。方法是用外径1.8mm的超细纤支镜通过普通纤支镜钳孔通道进入4级以外支气管内进行检查,它只能做观察和照相,不能行活检,当发现肿瘤并作了精确定位后,拔出超细纤支镜,再通过普通纤支镜做肺活检,能提高诊断率。

三、纤支镜检查与其他方法配合

(1) 支气管肺泡灌洗　根据胸部正侧X线摄片或胸部CT片确定病变正确部位,然后经纤支镜在活检坑道把气囊放入相关肺段支气管开口处,气囊完全阻塞该段支气管开口后,以消毒生理盐水灌洗,每次25～30ml,停留片刻后,以负压吸出回收。如此灌洗2～3次,将回收液离心,沉渣涂片找癌细胞,此法适用于周围型肺癌不能经纤支镜活检,或活检未能确诊者。

(2) 激光血卟啉衍生物(hemotoporphyrine derivation,HPD)　这是一种光动力学检查术,适用于早期肺癌的诊断。HPD与癌组织有较强亲和力,当给病人静脉注射HPD后21或48小时,它在癌组织中的含量高于正常组织10倍,且滞留时间长。通过纤支镜对气管、支气管黏膜用450μm波长激光进行照射,在有癌变或癌前病变的部位放射出橘红色荧光,即可在此部位进行活检及刷检,以确定诊断和定位。此技术可检出仅0.1mm厚,重量相当于250μg的原位肿瘤。适用于临床怀疑肺癌,但胸部X线摄片或常规纤支镜检查未能发现病灶的早期中央型肺癌的诊断。

(3) 替代胸腔镜检查　胸腔积液疑肺癌胸膜转移者,可用此法检查。在患侧胸壁肋间做一小切口,放入较大的套针,经套针管放入纤支镜吸出部分胸水后进行观察检查,可见胸膜面上的结节病灶,钳取活检,确立诊断。

(4) 配合高频电刀用于晚期肺癌治疗　晚期肺癌支气管阻塞、呼吸困难,不能手术

治疗,可用此法减轻或解除阻塞症状,维持生命。纤支镜能窥见病灶下端者,电刀烧灼由病灶下端开始,逐步向上,保证视野清楚;电刀烧灼由病灶中心向周围切割。避免损伤气管、支气管壁。对易出血病变用电凝开关,不易出血者则用电切开关。高频电刀需伸出纤支镜前端开口外0.5cm以上,以免损伤纤支镜。

此外,尚有经纤支镜微波加温治疗肺癌。配合气囊扩张后置入支气管支架等,都可用以治疗晚期肺癌、缓解阻塞症状,从而维持患者生命。

四、纤维支气管镜检查的并发症

纤支镜检查对疾病诊断价值大,也有一定的危险性。熟练的操作者检查一般是安全的。纤维支气管镜检查的并发症有:

(1)气管痉挛甚至窒息　操作者在检查过程中要随时注意患者情况,一旦有此征象,要退出纤支镜,必要时给予支气管扩张剂。

(2)出血　活检后有时可有明显出血,可用0.0001%(万分之一)肾上腺素溶液或巴曲酶(立止血)滴入止血,大出血者要注意预防窒息,要及时清除支气管内积血,必要时需气管插管排除积血。

(3)气胸　周围型肺癌,行纤支镜活检,伤及脏层胸膜可能出现气胸,但一般仅为少量气胸。注意休息及观察便可。

(4)心跳骤停　年迈、原有心脏病(如冠心病、高血压心脏病等),在纤支镜检查中,血氧降低,可能出现心律失常或心跳骤停,最好在检查中给氧及监测血氧饱和度。

(容中生)

第2节　经皮胸部针穿活检在肺癌诊断中的应用

一、概　述

在肺部疾病的诊断中,影像诊断起着关键的作用。现代多种影像学手段,均为肺部疾病的诊断提供了大量重要的信息,帮助做出定位和定性诊断。但对于一些影像学表现尚难明确诊断的病变,往往需要做进一步的细胞学或组织学检查,以协助临床医师正确地选择治疗方案,尤其是肺癌等肿瘤性病变。即使影像学所见已可确诊的肺癌,也要求做出组织学分类的诊断,以便选择适合的化疗药物,或决定是否采用手术切除。开放性淋巴活检,以及纤维支气管镜取材、组织学和细胞学检查,是常用手段;但这两种活检都有一定的局限性。在肺癌尚未有表浅的、转移性肿大淋巴结时,开放性淋巴结活检无从进行;而在周围型肺癌未侵及较大的支气管时,相当一部分患者的纤维支气管镜检查为阴性,不能得到确诊。因此,在肺癌的诊断和鉴别诊断上,经皮胸部针穿活检就起到一种特殊的作用。

经皮胸部针穿活检(percutaneous transthoracic needle biopsy,PTNB)是目前取得肺癌细胞学和组织学诊断的重要方法。在肺癌的早期诊断、组织学分类及临床分期等方面尤其重要。该项技术由来已久,应用已经超过一个世纪。Leyden(1883)首先应用经皮胸部穿

刺活检，从肺炎病人取得细菌学资料；Menetrier(1886)应用此技术以确诊肺癌，均早于伦琴(Wilhelm Conrad Röntgen)发现X线(1895)。经皮胸部肺活检技术在其后近百年来之所以没有发展和普遍应用，原因是这段时间的影像学设备未能发展到今天这样能够方便地导引活检。另外，活检针具的材料、设计和制作工艺未能达到较高的水平，经皮胸穿活检在那时常并发较为严重的并发症，如张力性气胸、严重出血甚至引起空气栓塞而死亡。这些都阻碍了经皮胸穿活检的应用。

Dahlgren 和 Nordenstroen(1966)首先应用X线透视下导向及细针经皮胸部穿刺活检，由于诊断的阳性率较高和并发症少，本项技术逐渐得以为人们认可而被普遍应用。这就是现代介入性放射学在肺部疾病诊断应用的开始。随着科学技术的发展，可用于导引介入手段的影像设备不断产生和改善，如带有影像增强系统的X线电视透视装置、数字化的X线装置(如DSA设备)、CT、高性能的彩色超声和磁共振设备等。另外，活检用针的类型、设计和工艺也不断改进，制作材料越来越好，给使用者更多和更好的选择，这些都大大提高了经皮胸部针穿活检的可行性，并发症的发生减低到可接受的程度。病理学的发展进步，使较小的组织碎片甚至细胞涂片也可能提供准确的病理诊断，这些都大大促进了经皮胸部针穿活检的推广应用。而熟悉影像设备操作性能和影像解剖知识的放射科医生直接参与这项技术的操作，也是其推广的有利因素[1~11]。

二、经皮胸部针穿活检的适应证与禁忌证

1. 适应证

经皮活检技术的适应证是相对的，应该根据疾病诊断需要的程度，结合病人的具体情况，权衡可能发生的并发症与临床需要的利弊来选择。一般适应证如下：

①采用常规的临床手段(如痰细胞学检查、纤维支气管镜检查)无法明确诊断而治疗不愈的肺部病变；②影像检查明确肺部原发肿瘤，需了解组织学分类以选择治疗方案；③影像检查明确肺部转移性肿瘤，需查明转移性肿瘤的来源；④肺部结节性病变，在肺癌、肺结核和炎性假瘤的鉴别上有困难者；⑤胸膜肿块及胸壁肿块者；⑥纵隔肿块或纵隔淋巴结肿大，需了解与肺癌的关系者；⑦病因未明的肺部弥漫性病变，尤其是实质间质同时受累者。

2. 禁忌证

经皮胸部穿刺活检的禁忌证同样是相对的，尤其是细针[20gauge (0.51mm)以上的活检针]活检，几乎没有绝对禁忌证。但有下列情况，要视为相对禁忌证，应慎重考虑。

①重度肺气肿、肺心病患者，由于肺功能严重受损，如发生并发症时，难以耐受；②针穿路径有肺大泡或肺囊肿者，其引起气胸的可能性明显增加；③无法控制的剧烈咳嗽和喘息者，穿刺极易损伤胸膜导致出血和气胸；④考虑病变为血管性病变，如胸内动脉瘤、动静脉畸形等；⑤有严重出血倾向或凝血功能障碍者。

三、经皮胸部穿刺活检的器材

1. 活检针

活检针是活检术中的关键器材。近年来，用于经皮胸穿活检的针具已有诸多成品，形式多种多样，常用有以下几种：

(1) 千叶针(Chiba 针)　为最常见的多用途穿刺针，即为带内芯和外套的针，针尖为斜面，针径较细，仅用于抽吸涂片作细胞学检查。

(2) 沟槽式切割活检针　此类活检针包括 Westcott 针、True cut 针(图 8-4)等，其结构为带沟槽的针芯和与之相吻合的外套管针，有手动和半自动两种，但运动方式相同，均为带沟槽的针芯先刺入病变组织内，外套针迅速前移，将沟槽内的组织块切下，然后一起带出。

(3) 抽吸式切割活检针　此类活检针包括手动的 Vacu-cut 针(图 8-5)、半自动的 quick core Autovac 针(图 8-6)及自动的 ASAP 活检装置等，该类针的内芯无特殊，外套针的前端可为锯齿状或叉状，活检针穿刺入病变组织后，Vacu-cut 针通过回抽针芯时在套管针内产生负压而吸引组织(其外套针尾端有一密封膜)，同时外套针作前进和旋转运动，即可取材。或者在外套针尾端连接塑料注射器，回抽针芯时同时产生负压抽吸，外套针作前进和旋转运动取材。Autovac 针具有强力的弹簧助推，预设好针芯和套针的前进长度后，将针穿刺至病变组织内，按下弹簧扳机后，弹簧将针芯固定而外套针迅速前冲，在切割组织的同时产生负压抽吸所切割的组织块进入针管内。

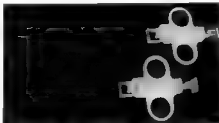


图 8-4　True-cut 活检针



图 8-5　Vacu-cut 活检针



图 8-6　Autovac 活检针

2. 导向设备

(1) 常规 X 线透视　这是最早使用的活检导向设备，由于需要在暗室条件下操作，极为不便，发生并发症的几率远高于其他导向设备[1]。

(2) X 线影像增强器-电视系统　此类系统包括目前常用的多用途 X 线胃肠机、DSA 设备(图 8-7)等，使用比较普遍，可在明室下操作。但由于分辨力的限制及只提供二维影像信息，引导穿刺的应用受到限制，对直径大于 2cm 的病变，其成功率可达 80%，而

小于 1cm 的病变，则仅为 60%。而邻近纵隔和肺门的病变，常由于病变与周围结构重叠，透视下难以区分边界，这时透视导向下活检的成功率低达 37%。因此，邻近纵隔大血管和心脏的肺病变，不宜采用透视下穿刺活检技术[2,5]。



图 8-7 DSA 设备
其包括可移动的 C 形臂、数字图像记录以及数字减影功能

（3）实时 B 超　胸部病变因为存在肋骨、椎骨及含气肺组织的干扰，超声仪器的导引受到一定的限制，但实时超声导引易于操作，使用方便，成本低廉，且具有下列优点：①可实时、不同角度地观察穿刺针位置；②没有电离辐射损害；③不受胸水的干扰；④可以区分肺不张和肺内肿块；⑤可观察肿瘤内供血状况；⑥可避免穿刺针路径直接损伤大血管。但缺点是难以发现位于肺部深在的病灶，尤其在较大量胸水的情况下[6]。因此，下列情况较为适合进行 B 超导引：①肺尖部肿物，如 Pancoast 瘤、锁骨上肿大淋巴结等；②胸壁病变及邻近胸壁的肺内病变；③邻近膈肌或膈肌表面的肿物；④被胸水或肺不张掩盖的肺内周围型肿物；⑤具有液化坏死或形成空洞的肺内肿块。

（4）普通 CT　1976 年，首先由 Huaga 等报道 CT 导引经皮穿刺活检以来，CT 已成为经皮穿刺活检导引的最重要的设备，其活检成功率达 91.0%。小于 1.5cm 的肺结节，CT 导引是其最佳的定位导引技术[7~8]。全国每年约有 72 000 例胸部穿刺活检，其中约 71% 在 CT 导引下进行[2]。其优点是：①较为安全，并发症少；②准确性高；③可清晰显示叶间裂、肺气肿区和肺大泡、纵隔大血管及肺门结构，从而避免穿刺这些结构；④改变 CT 的窗宽和窗位，显示肺部病变的内部情况及组织密度，正确选定穿刺部位（如避开在液化坏死区取材等），以提高准确性；⑤可及时发现少量的气胸及少量出血等征象，为活检术后病人的护理及并发症处理提供依据。CT 导引的缺点是：①较费时；②设备成本较高；③有 X 线辐射。

（5）CT 透视　CT 透视（CT-fluoroscopy），也称实时连续 CT 影像（real-time continuous imaging CT），是 CT 扫描改良的应用功能（图 8-8）。CT 透视融合了 X 线透视和普通 CT 导引穿刺活检的优点。具有准确、快捷，可利用患者呼吸调节穿刺方向，可利用床移动解决穿刺针尖实际定位，提高准确率，减少并发症等优点。肺部结节一次穿刺成功率达 83%，平均穿刺次数仅 1.3 次/例，获得诊断性标本率为 97%[9~11]。对小于 1.5cm 的肺小结节病人，CT 透视下穿刺活检，获得诊断性标本为 94%，高于普通 CT 扫描导引。CT 透视导引的缺点是：操作人员必须在 CT 机床旁操作，接受 X 辐射损害。由于该种技术应用时日尚短，其作用和地位有待进一步评价。



图 8-8 CT 透视的附属设备
操作控制台、实时监视器及控制脚踏开关

3. 其他材料

①穿刺包：穿刺包是胸部穿刺活检术中除活检针以外的其他用具，包括注射器、棉纱、棉球、孔巾、消毒试管、玻片等。②消毒药物：如2%碘酒、75%乙醇溶液(酒精)等。③局麻药物：如2%利多卡因、0.5%普鲁卡因等。④标本固定液：如10%甲醛(福尔马林)或95%乙醇溶液(酒精)等。⑤其他：如一些用于体表定位的废导丝、废导管，以及用于黏附标本的小片滤纸，一些盛载固定液的小瓶等。

四、影像导引经皮胸部穿刺活检术

1. 术前准备

①术前需要了解病人的全身情况，有无不可控制的持续性咳嗽和呼吸急促，这是胸部经皮穿刺活检的禁忌证。如果以上情况可用药物暂时控制的话，应术前给予药物控制。严重心肺功能不全的病人，应慎重或取消操作；②了解过敏史和出血性病史，检查近期的出凝血时间及凝血酶原时间，以预防因出血素质而并发穿刺过程中的大出血；③事前应了解病人的近期胸部照片或CT扫描，对病变的部位、大小、性质及其穿刺的路径有较全面的认识，以解决穿刺针及导向方式的选择；④术前向病人解释操作过程及其意义，术中需要配合的注意事项、术中及术后可能出现的并发症及意外情况，取得病人的信任、同意及配合，并应按规定术前签字同意。

2. 影像导引经皮胸部穿刺活检术的方法和步骤

(1) 穿刺前体表定位　　必须在未进针前定好体表进针点的标志，盲目进针会增加病人痛苦和引起较多的并发症。术前体表定位应在影像导引设备下进行。根据术前照片，一般按最短进针距离或最方便选取进针点，决定应由胸前壁或胸后壁进针；将病人置于仰卧位或俯卧位，侧卧位由于患者不舒服，时间较长时难以配合，仅在必要时使用。然后在影像条件下体表定点。以下介绍最常用的X线透视定位及CT定位：

1) X线透视定位：在透视下，用细长的金属丝(如废导丝)在体表移动至与病灶阴影中心重叠，描记下导丝位置。再将导丝转动90°，透视下在体表移动至与病灶中心重叠，两线相交点即为进针点。

2) CT扫描定位：由于CT为横断性扫描，因此，可将导丝置于体表与身体长轴平行(靠近大致想象中的穿刺区)，待CT扫描至病灶中心层面，可见体表上有导丝的横截面为一高密度点，在这一层面图像上，使用CT的测量工具测量导丝横截面到最理想的穿刺点的距离，并可测量穿刺点到病灶的距离与进针角度，以指导穿刺(图8-9)。

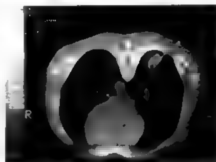


图8-9　CT扫描定位

在病灶层面的横断CT扫描上，可见附在胸壁上的导丝横截面，通过该点可选择真正的穿刺点，或测量该点与病灶的直线距离

(2) 穿刺活检　在已定位的穿刺点做区域性皮肤消毒，铺上孔巾，在穿刺点用利多卡因或普鲁卡因局部麻醉，然后选择穿刺针进行经皮穿刺。

1) X 线透视下：将 X 线方向调至与穿刺针平行的方向，使仅见穿刺针的纵轴面，透视观察下使针轴与病灶阴影重叠，然后继续进针。根据术前测量病灶与体表穿刺点的距离，估量进针的深度是否正确；或者使用 C 臂旋转到侧位的方向，观察针尖到达病灶与否。如不同角度观察针尖均在病灶阴影范围内，则可认为针尖到位，并根据不同针具做不同形式的活检取材。针尖定位准确是穿刺活检术的关键，是决定活检不造成假阴性结果的因素；而影响针尖准确定位的因素，包括患者的体形、肿块的大小、位置、深度，以及穿刺时患者的体位。俯卧位可减少呼吸时肋骨活动对穿刺的影响，从而减少由肋骨活动造成的穿刺针偏位，因此应尽可能采用俯卧位穿刺。如肩胛骨阻挡，则应将患侧上臂尽量外展外旋，使肩胛骨避开穿刺点。

2) CT 扫描下：穿刺针进入胸膜前，最好先有一次扫描，以明确针轴位置是否与病灶相交(图 8-10)。穿刺到位后 CT 扫描观察的最佳针尖位置是位于肿物内靠近边缘部，再行前进式的活检取材。如果肋骨正好阻挡垂直进针入路，则应从该肋骨上缘进针，同时改变 CT 扫描架的倾斜度，使扫描层面与穿刺针轴线和结节尽量平行。如 CT 的扫描架不能过大倾斜而无法与针轴平行时，可在穿刺针按估计角度及深度穿刺后，做病灶区的多层横断扫描，以确定针尖位置是否在病灶内。

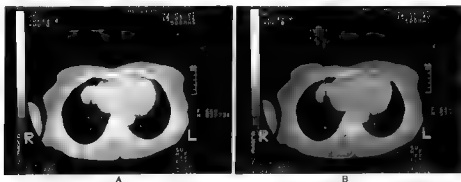


图 8-10　CT 扫描导引胸穿活检

A. 穿刺针进入胸膜前，做一次横断扫描，观察穿刺针的方向是否理想；B. 调整针轴方向后，继续进针到达病灶内靠边缘部取活检

3) CT 透视下：CT 透视是目前适用于肺内活检的最佳导引方式。其具有普通 CT 高分辨力的优点，同时可即时观察进针情况。利用 CT 透视，尚可解决肋骨与肺内病灶重叠时穿刺活检困难，例如应用定层呼吸法，在肺结节最邻近的肋间层面，拟定穿刺点，将穿刺针垂直穿刺进入肺内，CT 透视下嘱病人做缓慢深呼吸，当肺结节移至所见层面时嘱病人屏气，此时穿刺针向肺结节穿刺进入(图 8-11)，迅速进行活检取材。

在做以上穿刺活检时，病人应被嘱咐在穿刺针进入胸膜时、取材活检时及拔针过程中屏息呼吸，可减少气胸的发生。图 8-12 至图 8-24 是显示 CT 导引下经皮胸部穿刺活检的部分病例介绍。

（3）活检标本的处理　应根据活检物的性质、大小作相应的处理，以充分利用做出合适的病理诊断。

1）标本呈脓性物质时，应注入无菌试管，送做细菌培养，少量可置于无菌玻片上涂片，迅速置于固定液中送检。

2）抽出少量组织碎屑和液状物质时，可挤喷于无菌玻片上，做涂片或压片，迅速置于固定液中送检。

3）抽出较大组织块时，可直接置于甲醛小瓶中固定，或先置于小滤纸中再放固定液内，以免分散。

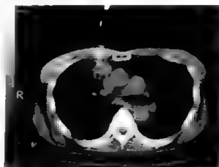


图 8-11　CT 透视导引胸穿活检
患者右上肺靠近纵隔大血管的占位性病变，穿刺损伤大血管的危险很大。CT 透视下导引穿刺针的整个穿刺行程，穿刺过程快捷顺利

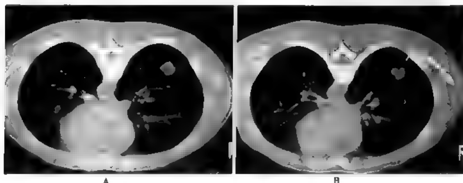


图 8-12　另一病例，右下肺结节，呈分叶状，边缘有脐征，其内有钙化
A　穿刺针进入胸膜前，扫描观察针轴方向正确与否；B. 继续进针时也可扫描追踪进针方向。活检病理：错构瘤

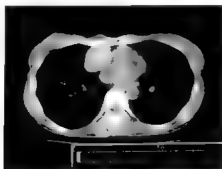


图 8-13　CT 透视导引
即使是病灶前方有肋骨阻挡，进针方向与扫描平面一致，通过 CT 透视中移动扫描床，可即时观察针尖处于病灶内部。活检病理：混合型胸腺瘤

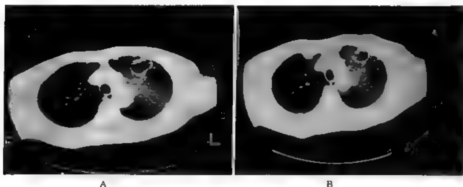


图 8-14　男，47 岁。咳嗽胸闷 2 个月

A. CT 扫描显示左上肺大片浸润及空洞性病灶；B. 经皮胸穿活检，穿刺针在空洞壁取材。活检病理：低分化腺癌



图 8-15　女，43 岁。咳嗽发热数月，反复抗炎治疗不愈

CT 扫描发现左下肺膈顶后的左内后基底段肿块，疑肺癌。经皮胸穿活检时，可抽出暗红色低压力血液。活检病理：肺隔离症

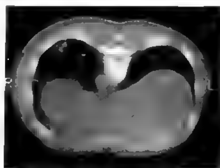


图 8-16　男，41 岁。咳嗽胸闷 2 个月

CT 发现双肺多发浸润病灶。外院拟诊霍奇金淋巴瘤，予以全身化疗。转诊我院后行经皮胸穿活检，镜下所见为细支气管黏膜多量淋巴细胞浸润，肺泡壁增厚，肺泡腔内见多量单核巨噬细胞。诊断：肺组织炎症。确诊后避免了不必要的治疗措施

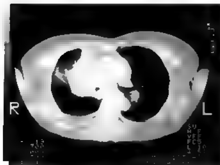


图 8-17　女，54 岁。无症状

体检发现右上肺肿块阴影，随后 CT 扫描证实右上肺门区肿块，当天行 CT 导引胸穿活检。病理诊断：小细胞肺癌

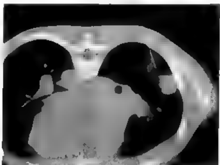


图 8-18　男，27 岁

平片及 CT 发现右肺肿物，诊断肺癌。胸穿活检，病理镜下见郎汉斯巨细胞和不规则灶性分布的上皮样细胞及增生纤维组织。诊断：增殖型肺结核。患者经抗结核治疗后好转

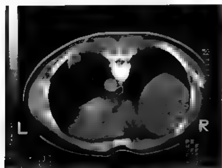


图8-19 男,40岁

CT发现左下肺叶不规则肿物。CT导引下经皮活检,镜下见结核结节及干酪样坏死组织。病理诊断:肺结核



图8-20 男,42岁。反复咳嗽及低热2个月,抗炎治疗效果不好

CT扫描表现为两肺弥漫性浸润病变,呈炎症改变。CT导引下对下肺炎症样病灶行穿刺活检。病理诊断:低分化腺癌

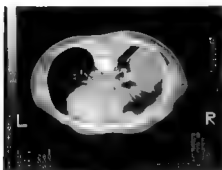


图8-21 女,40岁。胸痛加剧伴低热2个月

CT发现胸膜多发性结节,胸腔积液,胸椎及肋骨破坏。CT诊断:胸膜间皮瘤。CT导引下经皮活检。病理诊断:肺鳞状细胞癌



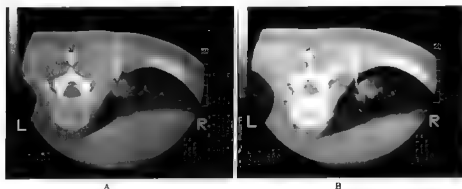
图8-22 男,41岁。胸痛伴胸闷2周

X线发现双侧胸腔积液及右肺阴影。CT扫描见右胸壁肿物。CT诊断:胸膜间皮瘤。经皮胸穿活检。病理诊断:胸膜浆细胞瘤



图8-23 男,45岁

CT发现左下肺球形病变,经皮活检病理所见为支气管黏膜慢性炎症,复层上皮增生。诊断:肺炎性假瘤



A B

图 8-24 男，44 岁。咳嗽 3 个月

CT 发现右下肺膈后紧邻后胸壁结节，边界粗糙不整，密度不均偏低。诊断为炎症。A CT 导引下胸穿活检，活检针未进胸膜时扫描，针尖位于病灶边缘外；B 继续进针入病灶，扫描可见少量气胸形成。

病理诊断：细支气管肺泡癌

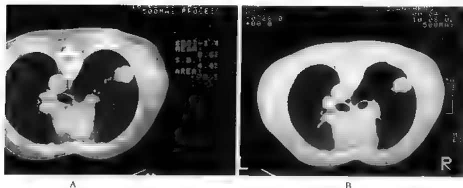
3. 经皮胸部穿刺活检的并发症

(1) 气胸　迄今文献报道，胸部穿刺活检术的气胸发生率为 5%～61%，是该术最常见的并发症，而气胸程度的不同和诊断标准不一致是其发生率波动范围较大的原因。CT 应用以前，由于胸片分辨率的局限性，少量气胸难以发现，使用 CT 后，常可发现一些胸片上不能发现的很少量气胸。造成气胸的危险因素包括穿刺的路径上有慢性阻塞性肺疾患，以及肺囊肿、穿刺的次数多、穿刺针径过大、病变较深、患者的配合等。减少气胸发生率的措施有：①尽量减少穿刺的次数。②尽量避免采用过粗的活检针。③穿刺后采取对穿刺点有压迫的卧位，如背部入针后采用仰卧。④拔针过程中在针道注入凝固剂或栓塞剂。⑤在穿刺过程中给予病人纯氧吸入。气胸的处理：①少量气胸无明显影响呼吸功能者无需处理。②超过 30%的肺压缩率时，应作引流排气处理，如放置 6～9F 的导管于胸腔作闭式引流。

(2) 咯血　发生率为 5%～10%，常为自限性，少量咯血即使不处理也会自行停止，较大量的咯血是损伤较大的肺内血管所致，应给予病人止血药物、吸氧、观察脉搏血压等生命体征，严重者给予输血或气管切开，必要时行经动脉导管栓塞处理。咯血的发生与使用较大口径的穿刺针有关，20guage (0.51mm)或更小的穿刺针极少引起较大量的咯血。

(3) 局部出血　为常见的并发症，例如针道出血、胸膜及肺的出血等，少量的局部出血不需处理(图 8-25)，其他处理如咯血。

(4) 其他　不常见的并发症包括空气栓塞、肿瘤沿针道种植转移、血胸、脓胸、心律失常、支气管瘘、呼吸衰竭及气道阻塞病变加重等[1~11]，发生率很低，但有时是严重的并发症。空气栓塞是由气体进入肺静脉引起，穿刺针位于肺内时咳嗽是引起空气栓塞的最常见原因。当患者穿刺后发生剧烈咳嗽时，应立即拔除穿刺针，一旦空气栓塞发生，应让患者取头低左侧卧位，给予吸入纯氧或送高压氧舱治疗[3]。



A　　　　　　B

图8-2　男，68岁

体检发现右上肺野团块阴影。A.CT导引下经前胸壁入路活检，活检针未进胸腔时扫描，胸膜腔未见异常。B.取材活检后复查CT观察，见病灶外周胸腔内少量局限性出血

（陈　伟）

参考文献

[1] 吴恩惠，刘玉清，贺能树．介入性治疗学．北京：人民卫生出版社，1994

[2] 卢廷，张雪哲（述评）．CT介入放射技术的临床应用．中华放射学杂志，1997，31(6)：367

[3] Yankelevitz DF，Vazgnez M，Henschke CI．Special techniques in transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules．Radiol Clin North Am，2000，38(2)：267

[4] Protopapas I，Westcott JL．Transthoracic hilar and mediastinal biopsy．Radiol Clin North Am，2000，38(2)：281

[5] Shaham D．Semi-invasive and invasive and invasive procedures for the diagnosis and staging of lung cancer．I Percutaneous transthoracic needle biopsy．Radiol Clin North Am，2000，38(3)：525

[6] Yang PC．Ultrasound guided transthoracic biopsy of the chest．Radiol Clin North Am，2000，38(2)

[7] 许民生，韩修龄，王德杭．CT导向活检方法的研究及其临床应用．中华放射学杂志，199 ，29(9)：6

[8] 张雪哲，范丽萍，蒲辟．CT导引下纵隔穿刺活检．中华放射学杂志，1997，31( )：628

[9] White CS，Meyer CA，Templeton PA．CT fluoroscopy for thoracic interventional procedures．Radiol Clin North Am，2000，38(2)：303

[10] Templetom PA，White CS，Protopapas Z，et al．Real-time continuous imaging CT guidance for lung biopsy．Radiology，1996，201：31

[11] Kato R，Katada K，Anno H，et al．Interventional radiology of the abdomen and pelvis with real time CT fluoroscopy．Radiology，1996，201：478

第9章　肺癌的病理学诊断

肺癌的诊断主要依靠收集患者临床症状体征、影像学和病理学检查，以及其他辅助性的技术和方法，如血清学、基因芯片等。但在目前病理学的诊断是最为可靠的，也是临床治疗的主要根据。

肺癌的病理学诊断包括细胞病理学诊断、组织病理学诊断、组织化学和免疫组织化学、电镜、基因芯片和血清学等。

第1节　肺癌的细胞病理学诊断

细胞病理学是病理医师在光学显微镜下，通过对取得的细胞涂片，细致地观察细胞形态的变化来诊断疾病的一门学科。细胞病理学是临床病理学的重要组成部分。

用细胞学来诊断疾病已有100多年的历史。可惜由于细胞学诊断阳性率较低，而误诊率较高，未能得到广泛推广和应用，直到今天，大多数肿瘤学家决定患者治疗方法，还是喜欢根据组织病理学的诊断。近半个多世纪来，随着生物技术的发展、制片技术的提高、临床经验的积累，使细胞病理学诊断的阳性率有较大的提高，假阴性、假阳性明显降低，逐步取得临床医师的支持和认可，细胞病理学开始步入发展和成熟阶段。

现阶段细胞病理学应用范围日益扩大，已不局限于管道器官的分泌物和排泄物，可用于全身各脏器和组织的检查；不只用于上皮性恶性肿瘤的诊断，可广泛用于全身各类肿瘤的检查诊断，如淋巴瘤、骨肿瘤和软组织肿瘤等。同时细胞病理学检查可诊断某些特殊的感染或非感染、非肿瘤性疾病，如病毒感染、真菌感染、结核、结节病等。

我国细胞病理学经过50多年的努力，从无到有，由点到面，已形成一支训练有素的细胞病理学队伍。但总的说来，发展不平衡，更有甚者部分单位有萎缩趋势，一些有经验的细胞病理学医师改弦易辙转攻组织病理学。产生这一现象的主要原因是，在我国细胞病理学诊断未取得广大临床医师，特别是肿瘤科医师的广泛认同。另一方面由于细胞病理学阳性率较低，误诊率不少。以细胞病理学的诊断作为临床治疗的根据还存在一定的疑虑。而在肿瘤大规模普查，或对肿瘤治疗后监测，人们愿意采用细胞学方法。因其简单易行、经济快捷、无痛苦可反复检查等优点。细胞学诊断的阳性率较低，而误诊率较高，是由于细胞病理学本身局限性造成的。细胞病理学诊断疾病，只根据细胞形态变化，不能观察到病变的整体组织结构与病变周边组织关系，有点只见树木、不见森林的片面性，诊断上有相当难度，易出现误诊是预料中之事。如肺癌诊断中，高分化乳头状腺癌与支气管乳头状瘤的鉴别，只凭几个脱落细胞，是难以区分的。在肺癌痰细胞学诊断中，我国最有经验的细胞病理学家杨大望教授，其阳性率达81%（虽然国内有报道其阳性率可达95%），但与临床医师的

要求，还有相当距离。

一、肺癌细胞学检查标本来源

肺癌细胞学检查，标本来源是多方面的，包括：痰、支气管刷片、支气管灌洗液、细针吸取细胞学(fine needle aspiration cytology，FNAC)和胸水。在诸多来源中，以痰液检查最为普遍，因为取材方便，标本易得，量多，病人无痛苦，乐于多次反复送检。细针吸取细胞涂片，虽然阳性率较高，病人有一定痛苦，不宜多次反复，因此，应用上受到一定限制。

二、肺癌细胞学检查染色方法

(1) HE 染色　　目前我国最常用的方法，其优点为方法简便、不需另外配液，只要技术熟练，染色效果便较好，不影响诊断。

(2) 巴氏染色法　　此法在妇科宫颈涂片多用，在肺癌细胞学诊断曾经风行一时，现阶段仍使用此法的单位不会太多。巴氏染色法的优点，较易识别细胞分化程度，颜色鲜艳，微细结构比较清楚，而阳性率与 HE 不分伯仲。因此，一般病理科多采用苏木素-伊红染色法，简称 HE 染色(hematoxylin-eosin stain)，无须另行配液。

三、肺癌痰细胞学诊断

肺癌痰细胞学诊断是指用病人送检的痰液涂片、HE 染色(或巴氏染色)在光镜下由细胞病理学医师(不是一般的检验员)找寻癌细胞，用于诊断肺癌的一种方法。

痰液是气道分泌的排出物。由于气道病变的性质不同，痰液也可分为几种类型。

1. 痰液的种类和痰内容选择

(1) 黏液痰　　痰透明无色、黏稠，可拉成细丝。对这类痰液，应认真观察，用细针或小棒拨弄，寻找灰白色、不规则的颗粒物用作涂片。

(2) 黏液脓性痰　　黏液痰混杂黄绿色脓液，显示病变合并感染，取材时应细心挑取黏稠而混有颗粒状物的部分涂片。避免选用脓性部分，脓液涂片出现炎症细胞多，变性坏死成分多，阳性率低。

(3) 脓性痰　　黄色或黄绿色，往往伴有臭味，说明感染严重。如若涂片主要炎症细胞，变性坏死物，一般阳性率低，涂片检查意义不大。建议临床医师先积极抗炎治疗，控制感染再送检。

(4) 泡沫痰　　泡沫多，稀薄，主要为唾液，是不合格的痰液，涂片检查难有癌细胞发现。应建议临床医师再次送检，并指导患者正确的留痰方法。

(5) 血丝痰　　黏液痰伴血丝。此类痰液阳性率较高。取材时应包括血丝和周围黏液，多作涂片。

2. 痰标本采集时间

痰标本采集时间是否适当，直接关系到阳性率的高低。现时一般临床医师喜欢采用晨痰送检。晨痰采集用于细胞学检查也有其缺点。因经过一宿，晨起咳痰，量虽多，但晨痰在气道停留时间长，细胞（包括癌细胞）在气道经过长时间气道分泌物和炎症细胞分解物的作用（其中包括各种溶解酶）易发生变性，出现结构不清甚至崩解，势必影响癌细胞的阳性率。为了克服此缺点，保证留痰的质量，可通知患者晨起后，先清除口腔分泌物，并将第1～2口痰摒弃。随后的痰液收集留取送检。后面痰液在气道时间相对较短，细胞变性程度较轻而保持原有形态结构。另外，痰液量仍较多，可满足检查的需要。

部分病人由于痰液黏性大，不易排出，可采用雾化吸入法，促进排痰。必要时可留取24小时痰液，经固定、乳化或溶解，再离心沉淀涂片检查，也能够提高阳性率。可惜处理环节多，难以普遍开展。

3. 痰液留取的数量和痰涂片制作

痰液量太少，难以判断痰的性质；不能满足制片需要。但也不是越多越好。如果采集时间适当，选取深部痰液，一般3ml可满足需要。细心选取痰液涂片，并立即放入95%酒精固定，防止涂片干燥，导致细胞变态。病理科一般用HE染色法。

4. 痰涂片质量的判定

痰涂片质量分为两类：不合格痰涂片和合格痰涂片。

（1）不合格痰涂片　①涂片背景只见成熟的鳞状上皮；不见支气管黏膜上皮。②涂片中不见肺泡吞噬细胞。③涂片亦不见柯斯曼螺旋体。不合格涂片不能诊断，建议再次送检痰液标本。

（2）合格的痰涂片　①必须有一定数量的、肯定的肺泡吞噬细胞——在涂片背景出现尘细胞、类脂细胞（泡沫细胞或黄色瘤细胞）、心力衰竭细胞（吞噬含铁血黄素颗粒）和吞噬红细胞和细胞碎片（如核碎屑）的单核巨噬细胞。说明痰液来自支气管深层。②涂片中可见柯斯曼螺旋体。此螺旋体其实是黏液物质在细支气管腔内凝固而成，形似疏螺旋。在HE染色中嗜碱性。PAS染成红色。螺旋体周围往往有多量的肺泡吞噬细胞。柯斯曼螺旋体出现，亦说明痰液来自于深部支气管。③涂片背景还可见鳞状上皮，支气管黏膜柱状上皮和各种炎症细胞。④涂片厚薄适当，分布均匀。过厚细胞重叠，影响诊断。过薄细胞稀少，难以找到有特征性的细胞。⑤涂片清晰，核浆色泽分明。特别是细胞核，核内结构清楚——核膜、染色质和核仁等结构清晰可见。⑥涂片没有或很少人为变态。苏木素染色过深或分化不充分或苏木素染色过浅、核结构不清，染料颗粒沉积等。⑦红细胞过多，应溶解红细胞，利于观察异常细胞。

合格的涂片是细胞学诊断的根据。对于不合格的涂片，不应诊断，要求重制片或重新送检痰液。

5. 努力提高痰细胞学诊断的阳性率

痰细胞学在肺癌诊断中能否广泛开展，关键是要提高阳性率。

1）收集高质量的痰液和足够的数量。

2）细心选取标本，多点取材，制成合格的涂片。要做到这点，它的基础是要有高质量的痰液标本。多点取材，是指从痰标本的不同部分，选取有代表性的痰液内容物。

3）有一定数量的涂片。广义而言，涂片数量越多，阳性率也会随之升高。但每例每次涂片多少张？没有硬性规定。考虑到医疗资源的合理利用，也不能越多越好。在多点取材的基础上，一般认为每例每次涂片3～5张比较合适。如果有必要宁可多次重复，更能提高阳性率。

4）病理医师细心、全面阅片。这是非常关键的一步。有了好的涂片，还要有好的细胞学医师。有些医疗单位，让实验室的技术员签发细胞病理学的报告，是很不合适的。在我国痰细胞学阳性率低与此不无关系。

6. 细胞病理学诊断用语

痰细胞病理学诊断报告用语，与组织病理学诊断报告用语有类似之处，分为不同的层次。包括确定性诊断、描述性诊断、提示性诊断和不能诊断。痰细胞学诊断报告书用语，可根据涂片标本具体情况，选择下列用语。

（1）涂片不满意（或涂片不合格）　包括有下列情况：①痰涂片光镜下未见肺泡吞噬细胞——尘细胞、类脂细胞（泡沫细胞）、含铁血黄素细胞（心衰细胞）等。②未见柯斯曼螺旋体。③未见支气管黏膜上皮细胞。④涂片太厚，染色太深。⑤主要为坏死和炎症渗出物，或见一些变性的结构不清的细胞。

（2）阴性　涂片合格。未见异常细胞。

（3）良性非典型增生　提示涂片见各种炎症细胞，增生的支气管上皮细胞或鳞状化生细胞，上述增生细胞具有一定异型性——核大，核浆比例增大，染色质稍增多，可见小核仁，可称为轻度核异质细胞。

（4）可疑癌细胞　涂片见细胞核大，形态不规则；核膜厚，染色质粗颗粒状，附于核膜；核仁大和（或）多个。细胞异型性虽明显，但尚不足以确定为癌细胞，称为中度——重度核异质细胞。

（5）癌细胞阳性　明确的癌细胞，报告时应注明癌细胞的类型——鳞癌、腺癌、小细胞癌、大细胞癌。

四、痰细胞病理学诊断肺癌的评价

肺癌痰细胞学诊断已成为临床诊断肺癌的常规，也是肺癌普查的主要方法，亦可用于肺癌治疗后疗效的评价。痰细胞学诊断有其优点，亦有其局限性。

1. 痰细胞学诊断肺癌的优点

①设备简单，费用低廉，快捷；病人无痛苦，安全；可反复多次检查。②适合大规模人群肺癌普查，发现早期肺癌。高危人群普查阳性率高达0.23%（78/3365例）。③肺癌诊断阳性率达80%。④是发现隐性肺癌的惟一可靠的方法。隐性肺癌的发现，是早期治疗、提高肺癌治愈率的关键。隐性肺癌发展为早期癌（以X线胸片发现肿块的时间）需12～64

个月，平均 32 个月，这为隐性肺癌患者治疗提供了充分时间。

2. 隐性肺癌细胞学诊断的条件

1）X 线胸片阴性，痰细胞学阳性。痰细胞学检查两次以上阳性，且癌细胞很典型，可确诊为隐性肺癌。

2）排除上呼吸道和食管癌肿的癌细胞混入痰液。

3）必须做纤支镜、支气管造影和 PET 的检查。

4）若纤支镜、支气管造影和 PET 检查未能发现原发癌，则必须密切随访。

5）涂片找到典型癌细胞 圆形、卵圆形，核大、深染，无或有核仁。常见多核癌细胞。有畸形癌细胞如纤维形、蝌蚪形；没有角化或角化珠。不会出现无核的角化细胞，癌细胞很少发生坏死。

3. 痰细胞学诊断肺癌的缺点(局限性)

痰细胞学检查诊断肺癌有其相当大的优点，但也存在不少缺点。

1）细胞学诊断，仅根据细胞形态的变化来确定细胞性质，不能全面地观察组织结构及病变周围的组织关系。单个细胞形态变化易受周围微环境影响或制片时发生人为的变态。诊断上有相当难度，易出现误诊。

2）阳性率低。痰细胞学诊断肺癌，阳性率低，出现高百分比的假阴性，因此，准确性自然也低。在我国痰细胞学诊断阳性率，一直徘徊在 70%～80%[1]（虽然有个别作者报道高达 95%[2]），假阴性高达 5%～25%。国外资料大致相同。见表 9-1。

表 9-1 肺癌细胞学诊断的阳性率[1]

作者(年)	标本来源	例数	阳性数	阳性率(%)
Spjut HG(1955)	痰	501	290	57.8
Dudgeon La(1935)	痰	58	39	67.2
Hattori M(1964)	痰	68	51	73.0
Link R(1956)	痰	158	119	75.3
Kahlau G(1951)	痰	71	54	76.0
Koss LG(1964)	痰	149	115	77.2
杨大望(1966)	痰	195	158	81.0
Grag B(1964)	痰	135	110	81.4
徐文昌(1965)	痰	256	213	83.6
Wandall(1944)	痰	100	84	84.0
陈文芬(1959)	痰	64	54	89.3
Van Haam(1962)	痰	445	405	91.0
刘梦海(1995)	痰	96	92	95.8
总计		2296	1784	77.7

根据上述国内外统计资料显示，各家报告的阳性率，有较大差别。但从整体数字表明，

痰细胞学诊断肺癌，其平均阳性率为77.7%。而国内报道的资料综合，611例痰涂片，517例阳性，其平均阳性率为84.61%，比国内外平均阳性率高7个百分点。从表9-1也显示，我国痰细胞学阳性率比同期国外报道的阳性率高。就以国内平均阳性率84%与组织学诊断相比，仍有很显著差异。

3）痰检诊断做肺癌病理组织学分类符合率低。痰检诊断做肺癌病理分类符合率仅为70%～85%。分型符合率最高的为小细胞癌，符合率最低的为大细胞癌。鳞癌略高于腺癌。如鳞癌和腺癌高分化其符合率也高，分化越低则符合率越低。细胞学诊断非常依重细胞浆的特征。鳞癌和腺癌分化愈低，愈失去其胞浆的特点。下述类型在细胞学是很难区别的：①实性腺癌与大细胞癌；②小细胞鳞癌与小细胞癌；③乳头状鳞癌与乳头状腺癌；④透明细胞鳞癌、透明细胞腺癌、大细胞透明细胞癌；⑤基底细胞样鳞癌与基底细胞样大细胞癌；⑥黏液腺癌与黏液性囊腺癌等。

痰细胞学不能诊断细支气管肺泡癌，只能诊断为腺癌——黏液腺癌或乳头状腺癌。WHO（1999）分类，对细支气管肺泡癌的诊断标准是非常严格的。在组织学上具有典型的细支气管肺泡癌的结构，癌组织不浸润间质和血管。只要有微小间质浸润，便容易复发和转移，其生物学行为与普通型腺癌一致，5年生存率明显降低。因此，在细胞学诊断时需特别注意。因为细胞学无法判别癌组织是否发生了浸润。

4. 影响痰细胞学诊断准确性的因素

痰细胞学诊断肺癌其准确性受多种因素的影响。为提高其准确性，必须重视下列几个问题。

（1）制备高质量的涂片　一张高质量的痰涂片，首先要有高质量的标本，指导患者咳出深部的痰液，这是关键的。然后，细心选取标本中有价值的部分涂片。选材要根据痰的性状，从不同部位，不同性质的痰液，多点取材。经验证明，多点取材能提高阳性率。切忌在同一部位取材涂片。涂片要厚薄均匀，湿片固定。涂片干燥可出现人为变态——核增大，毛玻璃样变，核内结构不清，出现核内空泡，核外形不规则，大小不一，易造成误诊（假阳性）。

染色。根据各实验室的习惯，可用HE染色，也可用巴氏法染色，这两种染色方法，不会影响阳性率。不论是哪一种染色法，其结果应该核浆结构清晰，没有人为变态——如过染、分化不好、污染等。

（2）多次检查　痰细胞学检查最大的优点就是经济、快捷，病人无痛苦，能多次检查。有资料显示，第一次检查漏诊率可高达30%；而国内外资料也表明，第一次痰涂片阳性率44.4%～67.5%；平均阳性率为60.95%（537/881）。从表9-1中，可以看出，痰细胞学检查阳性率差别是很大的，从57.8%～95.8%。这与细胞学医师的个人经验有关。但更主要的可能与检查次数不同有关。随着检查次数增加，阳性率也随之增加。见表9-2。

表 9-2 痰检次数与阳性率的关系[1]

次 数	徐昌文(106 例)	杨大望(288 例)	KOSS(487 例)
1	44.4%(47)	67.5%(194)	60.7%(296)
2	25.4%(30)	20.0%(58)	18.7%(92)
3	13.5%(14)	6.6%(19)	10.0%(48)
4	9.5%(10)	5%(14)	4.3%(20)
5	2.4%(2)		2.4%(12)
6	3.6%	0.8%	1.4%
7	1.6%		0.8%
8			0.4%
9			0.2%
10			0.2%
11			0.6%

从表 9-2 可见痰检阳性率随检查次数的增加而升高。第 1 次痰检，阳性率 44.4%～67.5%，平均阳性率为 60.95%(537/881)；第 3 次阳性率 83.3%～94.1%，平均阳性率为 90.5%(798/881)；第 5 次阳性率 95.2%～99.1%，平均阳性率 96.9%(854/881)。第 5 次痰检后，发现癌细胞的几率已经很低了。因此，一般说来，疑为肺癌患者，痰检 5 次已足够了。如第 5 次仍为阴性，而患者却存在可疑症状，可间隔时段追踪痰检，对于发现隐性肺癌是非常有帮助的。

经验证明，多次痰检较一次大量涂片对提高痰检阳性率更为有效。

(3) 注意肿瘤部位和肿瘤分化　中央型肺癌痰检阳性率高于外周型肺癌。因此，疑为外周型肺癌，若 3 次痰检仍为阴性，可改用 FNAC，可提高细胞学阳性率。

中央型鳞癌、高分化鳞癌痰检阳性率高于低分化鳞癌；高分化腺癌检出率也高于低分化腺癌。这是因为高分化癌在痰检可观察到癌细胞浆的特征，有助于与其他变异细胞鉴别。

(4) 提高细胞学医师的素质　细胞学医师个人素质和临床经验，是提高细胞学诊断准确性的关键。细胞学医师既要十分熟悉正常支气管和肺上皮细胞的形态特点，又要掌握感染情况下和肿瘤发生时细胞形态的变异；同时，又要鉴别人为因素的影响，要了解感染和肿瘤发生时涂片背景细胞组成。因此，要求细胞病理学医师，必须具备坚实的正常解剖学基础知识和掌握组织病理学形态特征。所以，把细胞病理学当成临床检验项目是不正确的。

(5) 加强与临床的联系　细胞学医师在做细胞学诊断时，一定要取得临床资料——病人症状、体征、一般化验检查，影像学检查结果或意见。对于没有临床病史的痰涂片，要求临床医师提供临床资料再做细胞学诊断。

当细胞学诊断与临床诊断不符合时，首先要认真复查自身的涂片，确认无疑，再与临床医师共同讨论，找出两者不符合的原因。仍无法统一诊断时，可建议做其他辅助性检查。在短时间内无法取得一致意见时，可与临床医师协商，严密痰检追踪随访。这样可有效地

提高准确性，避免误诊。

5. 假阴性和假阳性

(1) 所谓假阴性　疑为肺癌患者，在送检的痰标本合格的条件下，多次(至少 3 次痰检)细胞学检查均未发现癌细胞。后经手术切除或经纤维支气管镜(纤支镜)、经皮肺穿活检证实为肺癌。假阴性的结果就是漏诊。假阴性可高达 20%～30%。造成假阴性主要有两方面的原因：

1) 痰标本中存在有癌细胞。由于数量少，或癌细胞分化好、异型性不显著而漏诊。这一情况约占假阴性的 30%。关键是细胞学诊断者素质不高，经验不足。这是细胞学诊断始终不能取代组织学诊断的主要原因。要减少由这一原因造成的漏诊，应努力提高细胞学诊断者的水平，同时制片质量要好。

2) 涂片确实无癌细胞，占假阴性的 70%。这是细胞学检查的局限性。因此，对于那些高度疑为肺癌的患者，即使 5 次合格的痰标本未能发现癌细胞，应通过活检取材的方法，做进一步检查，以免延误治疗。

肺癌患者而多次痰检未能发现癌细胞(经上级医师复查或多位同行阅片皆未找到癌细胞)，这一情况出现，不属于诊断者的水平，可能与下述的因素有关：①支气管阻塞造成病变处痰液不能排出，痰液中自然没有癌细胞。当然，这种阻塞的程度是属于高度阻塞，导致气流不能通过，痰液不能排出。引起支气管阻塞的原因，可以是癌组织直接阻塞病灶处的小支气管腔，也可以是邻近的癌肿压迫支气管，引起管腔狭窄或者闭塞。多见于外周型肺癌。故对疑为外周型肺癌患者，痰检癌细胞阴性时，应采取细针吸取细胞学(FNAC)进一步检查，以尽量减少痰检假阴性。②与肺癌时相相关。早期肺癌，支气管道还比较通畅，病变处的痰液可排出。到晚期，癌肿巨大阻塞或压迫支气管腔，引起远端肺不张或机化性肺炎，病变处痰液引流受阻，亦可出现假阴性。晚期肺癌患者，无力咳嗽，送检的痰液质量不高，亦可降低阳性率。因此，肺癌患者，痰检阳性率，早期高于晚期。不要误以为晚期癌肿大，癌细胞容易脱落，痰检阳性率可能升高。③肺癌患者出现同侧胸腔积液，痰细胞学检查阳性率降低。这是由于胸积液压迫肺组织，造成肺组织萎陷，通气障碍，支气管分泌物不易排出，痰检癌细胞阳性率降低。这类患者可同时检查积液癌细胞，可提高细胞学检查的阳性率。

(2) 所谓假阳性　是指疑为肺癌的患者，送检痰液合格条件下，而痰检报告发现癌细胞，最后经手术证实没有肺癌，称为假阳性。假阳性在我国高达 0.5%～2.5%。假阳性造成误诊，应将其降至最低限度。有作者认为诊断者经验丰富，痰液合格，制片质量高，密切联系临床将假阳性控制在 0.25%是有可能的。造成假阳性的最主要原因是诊断者水平不高，误将非癌细胞诊断为癌细胞。下列原因易产生假阳性。

1) 慢性支气管炎：由于炎症的刺激，支气管黏膜上皮发生鳞状化生→非典型鳞化，可误诊为鳞癌。支气管黏膜上皮乳头状增生，可误诊为乳头状癌。

2) 病毒感染：各类病毒感染呼吸道，可引起上皮细胞变异　细胞体积增大、核大畸形、混杂鳞化细胞，可误认为癌细胞。

3) 胆固醇性肺炎：胆固醇性肺炎，X 线胸片显示肿块或肺萎陷；涂片可见数量不等的泡沫细胞，可被误为黏液癌细胞。

4）炎症渗出物和坏死组织太多：这可见于真菌感染，支气管异物不全阻塞，肺结核和肺脓肿。涂片背景为坏死组织和炎症渗出物，其中可混合一些变性细胞——核大、结构不清或胞浆内出现空泡，这些变性细胞可误为癌细胞。

上述这些情况的出现，若能密切结合临床，如收集病人的症状、体征、发病经过，影像学检查和常规实验室检查结果，对确定痰液中的异常细胞是否为癌细胞有重要参考价值。

肺癌的细胞学诊断主要是痰细胞学诊断。病人取材无痛苦，可以多次反复取痰，经济、快捷，也易为病人和临床医师接受。此外，细胞学诊断，还包括纤支镜刷片、支气管灌洗，亦能取得细胞学材料。支气管灌洗阳性率较低。纤支镜仅限于中央型病变。痰液涂片、纤支镜刷片和活检联合应用，可以提高细胞学诊断的阳性率。

对于外周型肺癌，痰液涂片阳性率较低。如有确定病灶，可行 FNAC。FNAC 阳性率较高。Johnston（1974 年）报告 42 例肺癌，一次痰涂片的确诊率为 62.0%；而 FNAC 为 76.0%。但也出现痰涂片和刷片发现癌细胞；而 FNAC 却为阴性的异常情况。因此痰涂片，刷片和 FNAC 取材各有优缺点，而若采用综合取材，可以互相补充，肺癌细胞学诊断的阳性率，可提高到 95%以上。

五、肺癌胸腔积液细胞学诊断

胸腔积液细胞学检查，是细胞学诊断肺癌的另一种途径。肺癌患者出现胸腔积液，多数情况下是肺癌侵袭胸膜。但也有部分情况，肺癌患者出现胸腔积液，而胸腔积液中确实没有癌细胞。如当肺癌患者合并感染，肺癌患者合并心力衰竭或出现低蛋白血症时，胸腔积液中可没有癌细胞。

胸腔积液中找到癌细胞要具备下列条件：癌细胞存在和癌组织侵袭胸膜，癌细胞不断脱落。

对于疑为肺癌患者，胸腔积液检查的目的，证实癌的存在、癌组织类型，证实肺癌的存在是诊断的需要；鉴别癌组织类型，是治疗的要求。重要的是区别小细胞癌与非小细胞癌。因为两者治疗的策略不同。

胸腔积液细胞学诊断准确性有很大差别[1]。其准确的阳性率从 50%～90%。Frist（1979 年）报告 72 例肺癌患者，胸腔积液阳性率为 63.9%(46/72)，假阴性 36.1%(26/72)。近年文献胸腔积液假阴性降低至 20%左右。其假阴性与痰检假阴性大致相近。

假阴性的原因，主要有两方面：①制片技术欠佳。其中包括离心转数低于规定的 1000r/min，时间短于 5 分钟，涂片质量不高；红细胞未经溶解处理，吸液涂片时混有太多的红细胞，影响阅片。涂片过薄或过厚；染色过深或过浅；涂片固定不妥，影响准确性。②漏诊。诊断者经验不足，将癌细胞误认为增生的间皮细胞。若经过化疗或放疗，癌细胞变性，结构不清，亦可导致假阴性。

肺癌胸腔积液检查癌细胞，一般皆同时做胸膜活检。共同检测可以有效提高阳性率，减少假阴性。有作者报告[2]如果是癌性胸腔积液，胸膜活检与胸腔积液涂片，阳性率可达 100%。如单纯行胸膜活检阳性率极低，约为 36.36%。这是因为穿刺胸膜活检，是无选择的，取材又小，这些局限性影响了胸膜活检的阳性率。在恶性肿瘤，如肺癌，如癌组织已侵犯胸膜，则胸腔积液细胞学检查其阳性率高于胸膜活检阳性率。这是因为癌组织侵犯胸

膜，引起胸腔积液。由于癌细胞黏附性降低，随着癌组织不断长大，癌细胞便不断脱落掉入胸膜腔，得到胸腔积液的培养不断增生，所以极易找到癌细胞。一张高质量的胸腔积液涂片，当找到癌细胞时是多量的、成群的；只发现少数几个异型细胞，不能诊断为癌细胞。此种情况下，要求临床多次送检。胸腔积液假阳性约3%。产生假阳性的原因，最主要是诊断医师细胞学水平不高，将增生的间皮细胞误诊为癌细胞。

第2节　肺癌组织病理学诊断

肺癌病理学诊断中痰液细胞学诊断虽有其许多优点，但由于准确诊断的阳性率较低，漏诊和误诊率较高，不能作为最后诊断。而组织病理学的诊断仍然是肺癌诊断的金标准。组织病理学诊断的任务是确定诊断和肺癌组织学分类，为临床决定采用治疗方案的主要根据。

一、标本来源和切片制作

组织学检查的标本(可来源于尸解病例)、手术切除标本、纤支镜活检和经皮肺穿刺活检，前两者属大标本，后两者属小活检标本。所有标本应及时用10%甲醛液固定。如准备做糖原染色，则用无水酒精固定。

常规的组织学诊断，用苏木素-伊红染色法(HE染色)，根据诊断需要可做组化、免疫组化、电镜和分子生物学检测。但这些特殊的辅助性检测是以HE切片为基础。高质量的HE切片(固定及时，取材准确，切片薄而完整，贴片平整、无皱折，染色适中，分化好，细胞结构清晰)，富于经验的临床病理医师，大约98%病例，能一次切片发出最后的病理学诊断，约2%病例需再次取材或深切重染HE，或做组化或免疫组化检测进行鉴别诊断后才能发出最后诊断报告。仅有极少数病例需做电镜，才能识别癌组织来源，确定其分类。

有些病例需在术中做快速冷冻切片，确定肿瘤性质，为临床手术医师提供选择手术方式的根据。快速冰冻切片，虽然能在20分钟内做出初步诊断，最后诊断还需根据石蜡HE切片。术中快速冰冻切片，诊断难度较大。在好的病理科，有经验的病理医师，97%左右病例一次冰冻切片，能做出肯定的诊断。有1%～2%病例需做两次以上冰冻切片，才能区别良恶性。剩下1%病例只能做描述性诊断。肺癌组织，术中快速冰冻切片诊断阳性率较高，可达100%。而对非肺癌组织的快速冰冻切片，大约有1%～2%病例只能发出描述性诊断。

二、大体标本检查和取材

(1) 大体标本检查　　是对尸解标本和手术切除标本而言。对纤支镜和经皮肺穿刺小活检标本，没有特殊要求。

对尸解和手术切除标本的检查，要注意：

1) 沿着支气管从大到小逐级解剖，容易找到早期原发灶。对于早期癌或原位癌也不易遗漏。

2) 对较大的肿瘤，每隔0.5～1cm做一切面，观察肿瘤内部性状和肿瘤与周边肺组织

情况。

3）详细检查相关的淋巴结，记录大小，对于较大的淋巴结应做切面，有利于固定。

4）尸解标本，还应注意肿瘤与周围大血管、神经和心包、胸膜浸润情况；是否有胸腔积液，如有积液应取积液离心沉淀做细胞学检查。

5）纤支镜和经皮肺穿刺小块组织，主要记录送检的数量（送检的标本皆呈小颗粒状，如针尖大或芝麻大、多少粒）、用滤纸包好。

（2）取材原则　多部位尽可能多取，选取有代表性的组织。

1）尸解标本。多取材，包括：原发癌和周边组织，各组淋巴结，邻近的大血管、神经和心包膜，可疑的远处转移灶（如脑、骨、肝、肾上腺等器官）。

2）手术切除标本。肿瘤直径＜3cm，瘤体取材不能少于6块——包括支气管断端和瘤体切面；每个切面选取不同性状的组织，多点取材，如瘤体周围部和中央区（不要取坏死组织）。

肿瘤直径＞3cm，根据肿瘤实际大小，每隔0.5～1cm做一个切面，每个切面取2～3块，再取支气管断端。

临床送检淋巴结全部取材制片。

3）纤支镜和经皮肺穿刺小标本，全部包埋制片。

三、不同来源的标本病理诊断的要求

不同来源的标本病理诊断的总要求是一致的，确定是否为肺原发癌和根据WHO（1999）进行组织学分类。

但对于不同来源的标本，要求也有所侧重。

（1）尸解标本　除了诊断和组织学分类外，应注意肿瘤侵及范围、全身转移情况等。

若经过化疗和（或）放疗，应了解治疗反应，疗效如何？组织学类型有无改变？有无其他伴随情况？这将为临床肺癌治疗提供经验。

（2）手术切除标本　除诊断和分类外，应注意检查支气管断端和淋巴结转移情况。

对手术切除的标本，支气管断端检查是很重要的。因为断端支气管有无癌残留，与患者预后有关。廖美琳等[3]总结2636例肺癌，手术切端有残留癌和没有残留癌其5年和10年生存率有显著的区别。切端残留癌5年生存率为23.6%；10年生存率为12.2%。而切端无残留癌则分别为37.2%和27.3%。方德康等[4]资料也大致相同，他们总结1471例肺癌手术治疗的患者，其5年生存率，切端有残留癌为20.39%，切端无残留癌则为43.34%，两者有明显差异。

淋巴结转移情况，关系到肺癌患者的预后。吴一龙等[5]的资料显示，淋巴结转移情况，与患者手术后5年生存率显著相关。N_0、N_1、N_2 5年生存率分别为：51.4%、29.6%、17.3%。因此，临床送检淋巴结，必须分组制片，认真检查。

（3）纤支镜和经皮肺穿刺小标本　主要是确立诊断和组织学分类。由于标本小，诊断和分类有相当难度。对于这些小标本，可做连续切片，间断贴片，有助于提高阳性率。组织学分类，可因组织太小，分化低，不易区分。可借助于组化和免疫组化，首要的应分为小

细胞肺癌和非小细胞肺癌。因为这直接关系患者治疗。同时也可结合影像学和血清学检查结果。若仍无法分类，则应与临床联系，必要时再行纤支镜或经皮肺穿刺取材。

四、肺癌组织病理学分类

肺癌的组织学分类，应根据 WHO(1999)分类标准，实现与国际接轨，有利于国际间交流，这对肺癌国际化研究是有促进作用的。

五、肺癌组织病理学诊断准确性的评价

肺癌的组织病理学诊断是最终诊断，临床一切治疗措施的采用是根据组织病理学的诊断。漏诊和误诊都会带来不良后果。但标本来源不同，要求也不同。

(1) 广解和手术切除标本　　诊断的准确性应 100%。这样丰富的材料，根据常规 HE 切片，确定肺癌的诊断不应有困难。但对于低分化癌的组织学分类可能会存在一定的困难。但必须根据 WHO(1999)分类，准确定位，分属各类的亚型和变异型。最可靠的方法，是多部位取材制片。肺癌组织学上常常是混合性的，但也总是以某一类型为主，偶然夹杂极少数其他类型的组织，一般不影响分类，如鳞癌细胞巢中，可有极个别癌细胞产生黏液，但不影响肺鳞癌的诊断。常规切片分类必须很认真、细心寻找标志性结构；一时确定不了，可多取材制片，反复阅片，或请同行共同阅片。必要的组化、免疫组化在肺癌鉴别诊断上是很有帮助的。但必须根据常规 HE 切片，用心选择抗体，决不能盲目滥用，否则，既于事无补，亦浪费医疗资源。个别病例经上述的努力，仍然不能归类，则属于未分类癌(unclassified carcinoma)。

(2) 纤支镜和经皮肺穿刺标本　　纤支镜和经皮肺穿刺小标本的组织学诊断，其准确性随着病理医师经验的积累而逐渐提高。我们早年的资料[8]，纤支镜准确性为 94.8%(253/267)；假阴性为 5.2%(14/267)，假阳性为 1.8%(12/644)。若纤支镜活检加刷片，准确性更高。经过多年的实践，经验的积累，辅以组化和免疫组化，诊断和分类的准确性已接近于手术标本的要求。

纤支镜取材假阳性的发生，与病理医师经验不足直接相关，亦与取材部位不当，组织挤压人为变态和组织太小有密切关系。在我们的资料中 12 例假阳性，分别被误诊为鳞癌、小细胞癌和未分类癌。经连续间断切片重染 HE，与原切片一并复查，12 例中 2 例为支气管结核；其余为慢性支气管炎，支气管黏膜上皮鳞状化生伴非典型增生，或黏膜广泛坏死，坏死灶周围黏膜非典型增生，易误诊为鳞癌。慢性支气管炎伴浓密淋巴细胞浸润，发生组织挤压变形，则易被误诊为小细胞癌。这些病例经随访重新复查才被发现而得以纠正。

假阴性病例的发生，最主要的原因是由于病理医师经验不足。组织严重挤压变形也可造成漏诊。在我们同一组的病例中，14 例假阴性病例，分别被诊断为慢性支气管炎和支气管黏膜非典型增生。假阴性的病例中腺癌最为常见，其次为鳞癌和小细胞癌。支气管活检切片，腺癌组织往往较散在，浸润于黏膜下和肌纤维间，癌巢结构不明显，支气管壁又常伴有水肿、出血和淋巴细胞浸润，易被漏诊。小细胞癌则由于组织严重挤压变形，形态上与挤压变形的淋巴细胞不易鉴别而导致漏诊。所以，对于纤支镜和经皮肺穿取材小标本，如果

组织挤压变形、切片过厚、染色过深、分化不好，而病理医师经验又不足，易造成漏诊和误诊。

肺癌经纤支镜和经皮肺穿小标本确诊后，要做组织学分类。一般来说，分类定位越精确越好。但因标本小，有时分类会产生困难。可以粗略地分为小细胞癌和非小细胞癌，因为它们在治疗方法上是不同的。个别病例确实无法分类，可与临床医师联系，如认为必要可另行取材送检，或检查手术切除的标本后再行分类。

第 3 节　组化、免疫组化和电镜在肺癌诊断中的应用

一、组织化学染色

组织化学染色（或称特殊染色法），在肺癌诊断中常用的包括：黏液、糖原、嗜银颗粒和网纤维染色[7]。

1. 黏液染色

常用的有爱先蓝（Alcian blue，AB）、黏液卡红（mucicarmine）和过碘酸-希夫（PAS）法。用以确定癌细胞是否含有黏液。

低分化腺癌，如实性腺癌，癌组织呈团块或片状，不形成腺样结构，癌细胞内黏液滴往往呈微滴状，这样的结构与大细胞癌和低分化鳞癌不易区别。这时用组化法检测癌细胞黏液分泌的情况，有助于鉴别。大细胞癌和低分化鳞癌中分泌黏液的癌细胞只是很个别的；而实性腺癌，虽不形成腺样结构，但癌细胞分泌黏液是普遍的。

2. 糖原染色

部分肺癌细胞，胞浆透亮，为了识别胞浆内容物是脂类抑或糖原，可做糖原组化染色。最常用的有 PAS 法和胭脂红法。

由于糖原易溶于水，所以，做糖原染色的组织不能用水溶性固定液，如甲醛，不然细胞内糖原会大量流失，出现假阴性或结果判定不能肯定。做糖原染色，应采用含酒精的固定液，如 Gendre 液和 Carnoy 液；或者，用无水酒精亦可，这样可使细胞内游离糖原得到最大限度的保留。其次，做糖原染色，应做阴性对照。即取组织连续切片两张，其中 1 张预先做淀粉酶或唾液处理，然后共同做糖原染色。结果经淀粉酶或唾液预处理的切片，因糖原已被消化，故糖原染色阴性；而另一切片，未经酶消化，糖原染色呈阳性，证明细胞含有糖原；也可呈阴性，说明细胞不含糖原。证明结果是可靠的。如果不做阴性对照，PAS 染色阳性可能是糖原，也可能是黏多糖类物质。

PAS 法，糖原呈亮红色颗粒，而胭脂红法糖原呈鲜红色。

3. 嗜银染色

肺癌组织学分为 NSCLC 和 SCLC。一部分 NSCLC，如小细胞鳞癌、基底细胞样鳞癌、实性腺癌、基底细胞样大细胞癌和梭形细胞癌等，在形态结构上类似 SCLC 或非典型性类癌。在诊断时需做鉴别，因为这两类癌在治疗和预后皆有所区别。

嗜银染色，在鉴别上有重要作用。对上述疑为SCLC或不典型性类癌的组织，做嗜银染色，如果是SCLC或非典型性类癌，胞浆内出现嗜银颗粒。而上述NSCLC，只是极少数癌细胞的胞浆内出现体积小、数量少的嗜银颗粒。

对肺癌细胞神经内分泌颗粒检测，可用嗜银染色法和亲银染色法（如Masson Fontana法）。在临床病理诊断中，多采用嗜银染色法，如Grimelius法。

做Grimelius法，应注意两点：①组织必须新鲜，及时固定，否则，细胞内的肽类很容易分解而失去还原银的能力。②组织固定，不能采用含酒精的固定液，因酒精可溶解银颗粒。而使用甲醛或含甲醛的固定液，有利于细胞内嗜银颗粒的保存。

嗜银染色，阳性细胞的胞浆内含有棕黑色颗粒。

由于部分NSCLC的细胞亦含有神经内分泌颗粒。因此，最后诊断必须密切结合HE形态特点和含有嗜银颗粒的癌细胞数量的多少综合考虑。

二、免疫组化在肺癌诊断中的应用

1. 肺癌诊断中常用的免疫标记物

1）上皮性标记物：细胞角蛋白(cytokeratin，CK)，癌胚抗原(CEA)，上皮细胞膜抗原(EMA)，甲状腺转录因子(thyroid transcription factor，TTF)，B72.3。

2）肌源性标记物：平滑肌肌动蛋白(SM-actin)，肌特异性肌动蛋白(HHF-35)，结合蛋白(desmin)，肌红蛋白(myoglobin)。

3）间叶组织标记物：波形蛋白(vimentin)。

4）神经内分泌标记物：神经元特异性烯醇化酶(NSE)，铬粒素或嗜铬粒素A(chromogranin A，CgA)，突触素(synaptophysin，Syn)，神经微丝(neurofilament，NF)和Leu-7。

5）神经组织标记物：S-100蛋白，髓磷脂碱性蛋白(MBP)。

6）组织细胞标记物：溶菌酶(lysozyme)，α1抗胰蛋白酶(α1-antitrypsin，AAT)，α1抗糜蛋白酶(α1-antichymotrypsin，AACT)，CD68/KP-1，Mac387。

7）淋巴细胞标记物：白细胞共同抗原(leucocyte common antigen，LCA)，B淋巴细胞标记抗原(L26，CD79)；T淋巴细胞标记抗原(UCHL-1，CD3)。

8）黑色素细胞标记物：S-100蛋白，HMB45。

9）其他：间皮细胞(mesothelia)，甲状腺球蛋白(thyroglobulin)，降钙素(calcitonin)，神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule，NCAM)，p53蛋白，Rb蛋白(pRb)，bax和bcl-2蛋白。

2. 免疫组化在肺癌诊断中的应用

肺癌分为非小细胞癌(NSCLC)和小细胞癌(SCLC)。两者不但在病理形态结构上有区别，而且在治疗、预后上也不同。对于来源于尸解或外科切除标本，在癌组织分化较好的情况下，HE切片即可获得诊断，大多数病例不必做免疫组化。但是对于纤支镜和经皮肺穿所获得的小标本和癌分化较低时或手术切除的标本，癌组织处于低分化或未分化时，常规切片做最后诊断和组织学分类，可能会出现困难，这时需借助于免疫组化技术。

如肺小圆细胞肿瘤，需确定是SCLC、NSCLC或淋巴瘤，这就需要做一系列免疫组

化。包括神经内分泌标记、上皮细胞标记和淋巴细胞标记。瘤细胞呈梭形，则要区别是肺的梭形细胞癌、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性神经鞘瘤等，需应用上皮细胞标记、波形蛋白、肌源性标记、S-100蛋白和BMP进行区别。当癌组织呈多形性，部分细胞胞浆呈嗜酸性，则要考虑多形性癌、癌肉瘤、大细胞癌伴横纹肌样表型。这时亦需检测上皮细胞标记、横纹肌标记和间叶组织标记，最后确定肿瘤的性质。

免疫组化的准确表达，受到很多因素的影响。如组织是否新鲜、固定是否及时、固定液是否适当、抗体浓度是否合适、操作是否规范等都可能影响免疫表达的准确性。为了尽可能减少假阳性和假阴性而致的误诊，建议多种抗体同时检测，并做严格阴性、阳性对照。在分析结果时，应根据常规切片的形态结构，结合免疫组化、组化或电镜，做出最后诊断。

3. 免疫组化在肺癌鉴别诊断中的应用

肺癌组织学结构极其复杂。肺组织其他类型恶性肿瘤和肺外转移癌，种类繁多。当肺肿瘤属于低分化或未分化，和(或)送检物为小标本，这时在诊断上有相当难度。合理应用免疫组化，则有助于鉴别诊断。

(1) 低分化NSCLC与SCLC　NSCLC与SCLC在治疗上有很大的不同。前者首选是外科手术切除并辅助化疗和放疗；而后者首选化疗和放疗，有选择性外科切除。因此，两者鉴别是很重要的。

小细胞鳞癌、基底细胞样鳞癌、实性腺癌、基底细胞样大细胞癌，在常规切片上类似于小细胞癌，在小的活检标本切片更难以区别。此时，免疫组化应首选神经内分泌标记。而神经内分泌标记物最好用CgA和Syn，此两种抗体对神经内分泌分化的肿瘤，较为特异；NSE敏感而不特异，约2/3 NSCLC呈阳性反应。虽然SCLC对CgA和Syn的阳性率也仅有75%左右，对于CgA、Syn呈阴性表达，在形态结构上又极相似于SCLC，则可进一步检测Leu-7和NF。对这类病例也可检测上皮细胞标记物。如CK和EMA，因SCLC对CK和EMA不敏感，过去曾报道呈阴性反应。其实SCLC对低分子量CK，同时兼作抗原恢复，其阳性率可达100%。而NSCLC对CK和EMA、CEA敏感，呈普遍阳性反应。肺腺癌对B72.3阳性率为95%～100%。

(2) SCLC和非霍奇金淋巴瘤(NHL)　SCLC和NHL在纤支镜取材的小标本，常规切片是极其相似的。应用神经内分泌标记物和淋巴细胞标记物可鉴别。SCLC对CgA和Syn和(或)Leu 7，瘤组织呈弥漫阳性，对LCA、L26、UCHL 1呈阴性表达；而NHL则相反，对LCA呈弥漫阳性；而对L26、UCHL-1则呈克隆性表达。有部分间变性NHL可对LAC呈阴性表达，可用CD30和CD15，此时部分瘤细胞可呈阳性表达。

(3) 低分化癌和低分化肉瘤　肺低分化癌，如梭形细胞癌与肺纤维肉瘤、平滑肌肉瘤和恶性神经鞘瘤在形态上相似，在鉴别上有一定困难。

可以用CK、EMA、和波形蛋白。梭形细胞癌对CK和EMA呈阳性表达，对波形蛋白只有极少数癌细胞呈弱阳性；而纤维肉瘤、平滑肌肉瘤和恶性性神经鞘瘤对波形蛋白呈弥漫阳性；而对CK、EMA只有极少数分化低的瘤细胞呈弱阳性。在此基础上用HHF-35、SM-肌动蛋白和S-100蛋白，能将平滑肌肉瘤与恶性神经鞘瘤、纤维肉瘤区别。平滑肌肉瘤对HHF 35和SM-肌动蛋白表达阳性，对S-100蛋白呈阴性表达；而恶性神经鞘瘤对S-100蛋白呈阳性反应，对HHF-35、SM-肌动蛋白阴性表达。纤维肉瘤则HHF-35、SM-

肌动蛋白和S-100蛋白只有少数瘤细胞呈弱阳性表达，而对波形蛋白瘤细胞呈弥漫阳性表达。

（4）多形性癌与癌肉瘤　多形性癌与癌肉瘤具有瘤细胞的多形性、异型性明显、肿瘤组织呈弥漫性生长。WHO(1999)对肺癌肉瘤的定义极为严格和精确，规定肺癌肉瘤必须具有异源性肉瘤成分，如横纹肌肉瘤、骨肉瘤和软骨肉瘤等。复习以往文献所报道的肺癌肉瘤，实际上大多数属于肺多形性癌。免疫组化技术为两者鉴别提供了准确标准。①CK、EMA。多形性癌绝大多数癌细胞呈弥漫阳性，只有极少数未分化癌（未定类癌）呈散在的弱阳性；而癌肉瘤则呈灶性强阳性。②波形蛋白，癌肉瘤灶性强阳性，而多形性癌则散在、少数细胞呈阳性。③结合蛋白、肌球蛋白，癌肉瘤可呈灶性阳性表达（若只有骨肉瘤、软骨肉瘤，可呈阴性。但骨、软骨肉瘤的成分较易辨认），而多形性癌应为阴性。

（5）肺多形性癌和肺恶性纤维组织细胞瘤(MFH)　肺恶纤组，特别是巨细胞型恶纤组(G-MFH)，细胞多形性、异型性明显，席纹状(storiform)结构不典型，瘤组织呈弥漫浸润性生长，这些形态结构与多形性癌相类似。做下列免疫组化检测可以鉴别。①CK、EMA。多形性癌绝大多数病例呈弥漫性阳性；G-MFH，呈阴性反应，偶然个别或极少数瘤细胞呈弱阳性反应。②波形蛋白。G-MFH，呈弥漫性阳性表达；而多形性癌呈阴性表达，或仅少数瘤细胞呈弱阳性。③组织细胞抗原检测。此项检测极为重要。因为G-MFH瘤细胞对组织细胞抗体呈弥漫阳性；而多形性癌只有癌细胞间正常的单核巨噬细胞呈阳性反应，癌细胞呈阴性反应。组织细胞标记物种类较多，要联合检测、合理搭配，可提高阳性率。溶菌酶敏感而特异性不高，故实际运用时，可溶菌酶再加上1～2种其他组织细胞类型的标记物。如溶菌酶＋AAT＋CD68，溶菌酶＋AACT＋Mac387。总之，可用不同的组合。其目的是获得可靠的结果。

（6）中央型肺癌　当癌组织扩散侵袭纵隔，形成纵隔巨大肿物，则需要区别中央型肺癌浸润纵隔，抑或胸腺癌浸润肺。除了认真分析临床资料和HE切片外，免疫组化法检测降钙素(calcitonin)，有助于鉴别。降钙素在SCLC、NSCLC、胸腺癌皆可表达。但它们表达阳性率和强度有所不同。SCLC组织结构上有其特点，与胸腺癌一般不难区别。虽然两者对降钙素皆呈阳性表达，但SCLC阳性表达较为弥漫；而胸腺癌则多呈灶性。但做最后诊断时必须密切联系临床和认真观察HE切片，有时单凭降钙素检测结果，仍难以区别SCLC与胸腺癌。

NSCLC对降钙素阳性率为20%[8]。而且阳性病例中，呈阳性表达的细胞数量少，反应弱。而胸腺癌不论阳性率、阳性细胞数和表达的强度皆远高于NSCLC。

（7）肺腺癌浸润胸膜与胸膜间皮瘤侵袭肺　肺腺癌多位于肺外周，易侵袭肺膜，在低分化腺癌，腺样结构不典型，可伴有较多的梭形细胞成分；而恶性双相型胸膜间皮瘤，亦可以侵犯肺实质，瘤组织具有腺样结构。两者在大体形态和组织学结构皆极为相似。如若手术切除的标本，认真观察主瘤的部位和结合HE切片的形态特征，两者区别或有可能。但标本如来自经皮肺穿的小块组织，则两者鉴别是很困难的。在胸膜型肺癌，主要表现为脏壁两层胸膜增厚粘连，一般难以找到肺内原发癌；组织切片，也大多数为低分化腺癌。这一类型与胸膜间皮瘤也极难鉴别。免疫组化在鉴别上是很有帮助的。见表9-3。

表 9-5　胸膜间皮瘤与肺腺癌胸膜转移免疫组化鉴别

	角蛋白	CEA	EMA	波形蛋白
胸膜间皮瘤	+▲	−/+*	+	+
肺腺癌胸膜转移	+▲▲	+	+	−/+*

* −/+ 表示一般为阴性；▲代表高分子量角蛋白；▲▲代表低分子量角蛋白

根据我们的经验[9]，肺腺癌，用广谱的细胞角蛋白(cyto eratın)或低分子量角蛋白其阳性为 63.2%，且大多数病例癌组织呈灶性弱阳性，只有少数癌组织呈弥漫强阳性。B72.3 腺癌的阳性表达从 95%～100%。在间皮瘤，不论腺样成分或梭形细胞成分，角蛋白(高分子量)皆弥漫阳性。CEA 肺腺癌呈弥漫强阳性，而间皮瘤呈阴性[10]。但亦有报道，间皮瘤对 CEA 有少数病例瘤组织呈灶性阳性[11]。EMA 在间皮瘤和肺腺癌皆呈阳性。但间皮瘤阳性细胞弥漫且呈强阳性，而肺腺癌则呈灶性弱阳性。波形蛋白在间皮瘤组织中梭形细胞普遍阳性，而在一些腺样结构的瘤细胞可呈阳性表达。腺癌波形蛋白一般呈阴性，但在一些低分化腺癌组织中，少数癌细胞对波形蛋白可呈阳性，但阳性细胞稀少，表达的强度弱，与间皮瘤有明显差异。

间皮瘤直到目前还未找到一种公认的特异的标记物，即对间皮瘤表达阳性，而对其他肿瘤呈阴性表达。不过近年推介一种间皮细胞标记物(mesothelia)，对间皮细胞较敏感，对其他肿瘤的反应，有待积累资料。

肺腺癌和间皮瘤鉴别中，甲状腺转录因子(thyroid transcrıption factor，TTF)，亦被认为有一定价值。因为 TTF 对肺低分化腺癌呈阳性表达；而对其他非神经内分泌分化腺癌呈阴性表达。这些标记物的特异性，是否能作为肺腺癌和间皮瘤的鉴别指标，需进一步研究。

(8) 滤泡性类癌和甲状腺滤泡性腺癌肺转移　　滤泡性类癌与滤泡性甲状腺癌形态类似，若转移至肺，鉴别上有一定难度。免疫组化检测，有一定帮助。首先，做甲状腺球蛋白(thyroglobulın)检测，甲状腺癌呈阳性，而类癌呈阴性。CgA 和 Syn 则类癌呈弥漫阳性，甲状腺滤泡癌呈阴性，或偶然个别细胞阳性。此外，在鉴别时应密切结合临床和常规切片，切忌片面性。

4. 免疫组化在肺癌预后评价中的应用

在肺癌预后的诸因素中，临床分期、癌的组织学类型和细胞分化可能是主要因素。其他各种各样的独立性或非独立性的影响预后的因素中，某些基因蛋白的异常表达，对肺癌的某些类型的预后有一定影响。

(1) 神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule，NCAM)　　NCAM 是 11q23 基因所编码，主要见于神经细胞和间质细胞表达。因此，神经和间质组织来源的肿瘤及神经内分泌肿瘤，如 SCLC 亦有不同程度的 NCAM 的表达。在一组实验中，SCLC 细胞株 NCAM 100%表达；在 NSCLC，低分化鳞癌细胞株 20%呈 NCAM 阳性表达。在手术切除的标本中，免疫组化检测的 NCAM 的阳性率结果与细胞株相似。SCLC 阳性率为 100%(9/9)，NSCLC 为 18%(16/88)。NCAM 阳性表达的病例预后差[12]。无病生存期，NCAM 阴性为 43.6 个月，而阳性则为 12.6 个月。

(2) p53 蛋白　p53 是肿瘤抑制基因。其基因蛋白在正常组织内呈阴性表达。在肺癌特别是非小细胞肺癌有一半病例呈阳性表达；一般又以鳞癌阳性表达高于腺癌。p53 蛋白的积聚与肺癌患者预后的相关性，国内外已有不少报道，其结论不一致。这种差异的产生，可能与病例数、病例的选择、组织处理、所采用的抗体和阳性判断标准的不同有关。但从目前所掌握的资料，大多数研究结果认为：如果检测的肺癌组织 p53 蛋白积聚，则预示着患者预后差[13~16]。如张骏等(1998)报道，在 98 例肺癌病例中 p53 蛋白表达的阳性率与 3 年生存期呈反比。生存期 3 年以上，p53 蛋白的阳性率为 37.2%(16/43)；生存期小于 3 年，p53 蛋白阳性率为 61.1%(32/52)。但是，有作者认为[17]p53 蛋白积聚与患者预后无关。更早期的文献，如 Lee(1984)认为 p53 蛋白表达是预后好的标志。

(3) Rb 蛋白　Rb 基因是肿瘤抑制基因。在视网膜母细胞瘤组织中几乎 100%缺失，用免疫组化法检测 Rb 蛋白与基因缺失基本是一致的。在肺癌组织中 Rb 蛋白的缺失是普遍现象。NSCLC Rb 蛋白缺失 15%，而在 SCLC 组织中 Rb 蛋白的缺失 80%～100%。Rb 蛋白表达与肺癌患者的预后没有确定的相关性。若 Rb 蛋白缺失与 p53 蛋白异常积聚，患者 5 年生存率仅为 20%；远远低于 Rb 蛋白和 p53 蛋白无异常表达的患者，其 5 年生存率为 73%[18~19]。所以多数作者认为，单一 Rb 蛋白的异常表达不是肺癌患者预后判断的重要因素。如若与 p53 蛋白和 p16 蛋白共同检测，它们之间的异常表达对肺癌患者预后的评估是有用的指标。

(4) bax 和 bcl-2　bax 和 bcl-2 同属 bcl-2 家族，但它们的作用相反。bax 促进细胞凋亡，bcl-2 抑制细胞凋亡。免疫组化研究表明，它们皆受 p53 调控。bax 和 bcl 2 对肺癌患者预后与组织类型有关。在 SCLC 和 NSCLC 呈相反作用。在 SCLC 的高水平的 bax、低水平的 bcl-2，患者的生存期较长。而对 NSCLC，bcl-2 过度表达预后较好，无病生存期较长[20~22]。

三、电镜在肺癌诊断中的应用

肺癌的病理诊断，主要依靠常规 HE 切片，配合组化和免疫组化，绝大多数病例可得到诊断。电镜(electron microscopy，EM)在肺癌诊断中的应用，由于其技术复杂，因此，受到很大限制。但在下列情况，电镜的应用是有助于鉴别。

1. 肺梭形细胞肿瘤

这一组肿瘤包括：肺梭形细胞癌、不典型类癌、纤维肉瘤、肌源性肉瘤和恶性神经鞘瘤。这些肿瘤一般 HE 切片加免疫组化，可以得到诊断。但由于分化低，有时梭形细胞癌，免疫组化 CK、EMA 检测可呈阴性表达，而对波形蛋白可表达阳性。这时电镜检查，确定肿瘤细胞是否具有上皮分化的超微结构特点，以鉴别是癌，抑或是间叶性肉瘤，是非常有用的。

不典型类癌，免疫组化法检测肿瘤神经内分泌抗体，如铬粒素(chromogranin)和突触素(synaptophysin)几乎 100%阳性表达。但当标本固定不当，如用酒精固定，可使神经内分泌颗粒溶解，致使组化和免疫组化出现假阴性。而 HE 形态又具有神经内分泌结构的特点。此时可做电镜检查，细心找寻残留的、稀少的细微的神经内分泌颗粒。故必须多取材。

2. 大细胞癌伴神经内分泌的确定

WHO(1999)对肺大细胞癌组织学类型有比较大的调整和补充。补充类型中有大细胞神经内分泌癌(LCNEC)。LCNEC 具有神经内分泌形态特征，用电镜和免疫组化证明瘤细胞神经内分泌分化。但大细胞癌伴神经内分泌分化具有四个潜在类型：①大细胞癌具有神经内分泌形态特征，电镜和免疫组化证明瘤细胞有神经内分泌标记物。②大细胞癌伴神经内分泌分化，但缺乏神经内分泌形态特征；而电镜和免疫组化确定瘤细胞具有神经内分泌标记物。③大细胞癌伴神经内分泌形态特征，但电镜和免疫组化证明瘤细胞缺乏神经内分泌标记物。④经典的大细胞癌，既没有神经内分泌形态特点，也没有神经内分泌分化的标记物。

对于①、②、④三型一般根据 HE 切片和免疫组化可以做出最后诊断，无必要做电镜超微结构检查。而对③型，即大细胞癌伴有神经内分泌形态特征；而免疫组化缺乏神经内分泌分化标记物，可做电镜超微结构检查，寻找瘤细胞内神经分泌颗粒。虽然一般说，免疫组化阳性表达率比电镜高，但很多因素可影响免疫组化的结果，如固定液不合适、抗体选用类型和效价不当、操作过程不规范等，皆可影响免疫组化的结果。如果免疫组化、电镜皆缺乏神经内分泌分化的标记物，则属于具有神经内分泌形态特征而缺乏神经内分泌分化的类型。直到目前，我们还不能确切地知道，大细胞癌具有或不具有神经内分泌分化，对患者生存率和治疗反应有无不同。

3. 肺多形性癌的诊断

肺多形性癌属于未分化癌，HE 形态复杂、细胞多形和高度异型。此类肺癌，免疫组化 CK、EMA、CEA 可阴性；而波形蛋白可呈阳性。在 HE 形态和某些免疫组化的结果，肺多形性癌与多形性或巨细胞型恶性纤维组织细胞瘤有相似之处。对此类病例做电镜检查是很有意义的。肺多形性癌，在电镜下癌细胞应普遍具有上皮细胞超微结构特征；恶纤组则具有单核巨噬细胞超微结构。

4. 小细胞鳞癌和肺小细胞癌的鉴别

尸解材料或手术切除标本，要区别小细胞鳞癌和 SCLC，HE 切片一般可满足要求，但如果标本来自纤支镜和细针穿刺，可能会出现困难。因为标本小，小细胞鳞癌可不显示鳞状分化的形态特征，此时与 SCLC 是极其相似的。当然，免疫组化检测神经内分泌分化的标记物，有助于鉴别。但在 SCLC 中，免疫组化检测神经内分泌分化标记物有 25%呈阴性。小细胞鳞癌和 SCLC 在治疗上不同。因此，对这类病例做电镜检查是非常必要的。两者电镜下的超微结构不同，有利于区别。SCLC 瘤细胞可找到 200nm 大小的神经内分泌颗粒；而小细胞鳞癌具有更多的上皮分化的特点，如细胞间桥粒(desmosome)和细胞内张力原纤维(tonofibril)。

第 4 节　肺癌血清学诊断

肺癌的诊断主要依赖组织病理学和影像学。血清学的检查，只作为肺癌诊断的一种辅

助手段。检查肺癌患者血清中的肿瘤标记物(markers)。肿瘤标记物是肿瘤细胞产生的特异性物质，或产生的某种物质在数量上远远高于正常细胞产生的水平。理想的检测的靶物质应是肿瘤细胞特异的或相对特异的产物；靶物质易于在患者血清中发现；检测的方法简单、经济、易于操作。

肿瘤患者血清学检查，除了肿瘤诊断，还可用于肿瘤筛选和肿瘤分期，用于对各种治疗反应和预后的估计。

肺癌血清学作为诊断的方法，最大的缺点是肺癌组织缺乏特异性的产物；某一种物质升高既可见于肺癌，也可见于其他肿瘤。如CEA升高，可见于肺癌，但更多见于消化道肿瘤；再如NSE、SCLC时血清水平升高，但神经母细胞瘤和原始神经外胚叶肿瘤(PNET)患者血清水平同样升高。必须紧密联系临床和影像学的资料。其次，血清肿瘤标记物升高，皆出现于肿瘤晚期。早期轻度升高，往往不被人们所注意。

肺癌标记物在第5章第2节有详细阐述。此处仅就临床肺癌血清学诊断常用的肿瘤标记物作扼要介绍。

非小细胞肺癌血清中CEA、TPA和Cyfra 21-1升高，而小细胞肺癌血清中标记物和激素水平升高种类较多，见表9-4。

1. 癌胚抗原(CEA)

血清CEA升高最常见于胃肠道肿瘤，也可见于乳腺癌、支气管癌、尿道肿瘤、卵巢肿瘤、子宫和子宫颈癌。因此，血清CEA对肺癌并非特异。NSCLC患者，30%～70%升高，肺腺癌升高尤为明显。在SCLC患者，20%～60%血清CEA升高。NSCLC患者血清CEA升高略高于SCLC。系统观察血清CEA变化，结合临床影像学资料，对于术前诊断是有益的。在治疗过程中监测血清CEA变化，可判断对治疗的反应[23]。

表9-4 SCLC血清肿瘤标记物、激素、患者升高数

标记物或激素	血清值上升患者(%)
NSE	67
Calcitonin	59
ACTH	27
ADH	65
CEA	44
TPA	55
Ferritin	52
α1 AGP	90
LDH	59

2. 组织多肽抗原和Cyfra 21-1

组织多肽抗原(tissue polypeptide antigen，TPA)和细胞角蛋白片段(Cyfra 21-1)，同属于细胞角蛋白片段。但两者表达上有所不同[24~26]。TPA肺癌患者阳性率可达51%～85%，且其升高与肺癌组织学类型无明显相关。2%～10%呈假阳性。因此，在判断结果时，要密切结合临床。

Cyfra 21-1阳性表达与肺癌组织学类型相关。一般认为NSCLC患者血清升高的水平高于SCLC。NSCLC中以鳞状细胞癌更为敏感。NSCLC平均升高率为67%，而鳞癌可达72%。

3. 乳酸脱氢酶

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase，LDH)在肺癌患者血清中可有不同程度的升高。

以 SCLC 患者升高为明显。在 SCLC 被诊断时，有 55%～66%患者血清中 LDH 水平升高[27]。随着肿瘤增大，LDH 水平可逐步升高。SCLC 治疗后，LDH 水平可降低；肿瘤复发血清 LDH 水平又可升高。所以，严密监测 SCLC 患者血清 LDH 水平的变化，可了解 SCLC 治疗反应和肿瘤演进情况。

4. α1-酸性糖蛋白

α1-酸性糖蛋白(α1-acid glycoprotein，α1-AGP)正常人 95%血清中 α1-AGP 为阴性。而肺癌患者 83.2%～90%血清 α1 AGP 水平升高，对于临床疑为肺癌患者，系统严密监测血清中 α1-AGP 的变化，是很有帮助的。在所有血清学检测中，肺癌患者 α1-AGP 升高达 90%，用于筛选病例也是一种很好的指标。当肺癌患者进行有效治疗，则 α1-AGP 降低甚至消失。当肿瘤复发，其血清 α1-AGP 又可再次升高。因此，α1-AGP 可以用来筛选早期肺癌患者；观察治疗反应和监测肺癌患者复发或演进。

5. 神经元特异性烯醇化酶

神经元特异性烯醇化酶(neuro-specific enolase，NSE)是神经内分泌分化肿瘤比较敏感的血清肿瘤标记物。随着肿瘤增大，血清中 NSE 浓度上升。在肺癌患者，NSCLC 患者只有 10%～20%血清 NSE 水平升高。而在 SCLC 患者其血清 NSE 水平升高远高于 NSCLC。SCLC 患者也与临床分型有关。在局限型 SCLC，患者血清 NSE 升高者占50%～60%；在扩散型 SCLC，患者 NSE 升高者可占 75%～90%。根据 SCLC 患者血清 NSE 浓度变化，反映患者对治疗的反应。当肿瘤得到缓解时 NSE 水平下降；当肿瘤复发则血清中 NSE 水平又可上升。因此，NSE 水平的变化可预测肿瘤是否复发或演进[28,29]。

但神经母细胞病患者和 PNET 患者血清中 NSE 水平亦可升高。因此，血清中 NSE 水平升高的患者要结合临床资料和影像学的特征，做小心鉴别。

（熊　敏）

· 参 考 文 献

[1] 马正中，阚秀，刘树范. 诊断细胞病理学. 郑州：河南科学技术出版社，2000. 157～158，250～251
[2] 刘梦海，梁忠乐，李伯祥. 痰液切片与涂片联合检查对提高肺癌诊断的价值. 诊断病理学杂志，1995，2：153
[3] 廖美琳，徐敏，曹毓秀，等. 2636 例原发性支气管肺癌手术后生存率的分析. 中华肿瘤杂志，1988，10：34～37
[4] 方德唐，汪良骏，张大为，等. 1471 例肺癌切除术的治疗结果分析. 癌症，1999，18：435～436
[5] 吴一龙，黄植蕃，戎铁华，等. 基于 97 分期的非小细胞肺癌术后分期和生存研究. 中华肿瘤杂志，1999，21：363～365
[6] 熊敏，吉重敏，陶瑜. 267 例纤支镜活检诊断肺癌的病理研究. 临床与实验病理学杂志，1988，4：140～143
[7] 凌启波主编. 实用病理特殊染色和组化技术. 广州：广东高等教育出版社，1989，137～142，207～217
[8] 熊敏，Chou ST. 非小细胞肺癌伴神经内分泌分化的研究. 临床与实验病理学杂志，1997，13：95～97
[9] 任超龄，吉重敏，熊敏，等. 肺癌的免疫组织化学研究. 中华结核和呼吸杂志，1988，11：79～81
[10] Travis WD，Colby TV，Corrin B，et al. Histological Typing of Lung and Pleural Tumonrs. WHO 3rd ed. Berlin：Springer-Verlag，1999
[11] Holden J，churg A. Immunohistochemical staining for keratin and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant mesothelioma. Am J surg Pathol，1984，8：277

[12] Pujol JL Simony J, Demoly P, et al. Neural cell adhesion molecule and prognosis of surgically resected lung cancer. Am Rev Respir Dis, 1993, 148: 1071

[13] Fujita KM, Tomizawa Y, Yokota J. Comprehensive analysis of p53 gene mutation characteristics in lung carcinoma with special reference to histological subtypes. Int J Oncol, 1999, 15: 927～934

[14] 张骏,郑杰,方伟岗,等. 肺癌 p53 蛋白表达和基因突变与临床病理的相关研究. 中华病理学杂志, 1998, 27: 286～289

[15] Quinlan DC, Davidson AG, Summers CL, et al. Accumulation of p53 protein with poor prognosis in human lung cancer. Cancer Res, 1992, 52: 4828～4834

[16] Ebina M, Steinberg SM, Mulshine JL, et al. Relationship of p53 overexpression and up regulation of proliferating cell nuclear antigen with the clinical course of non small cell lung cancer. Cancer Res, 1994, 54: 2496～2503

[17] Mclaren R, Kuzu L, Dunmil M, et al. The relationship of p53 immunostaining to survival in carcinoma of the lung. Br J Cancer, 1992, 66: 735～738

[18] Dasaka AH, Hu SX, Fujino M, et al. Altered pRb expression in NSCLC; its synergistic effects with altered ras and p53 protein status on prognosis. Cancer, 1997, 79: 1329～1337

[19] Kinoshita I, Dosaka AH, Mishina T, et al. Altered p16INK4 and pRb in NSCLC, potential synergistic effect with altered p53 protein on proliferative activity. Cancer Res, 1996, 56: 5557～5562

[20] Higashiyama M, Doi O, Kodama K, et al. bcl-2 oncoprotein in surgically resected NSCLC; possibly favorable prognostic factor in association with low incidence of distant metastasis. J Surg Oncol, 1997, 64: 48～54

[21] Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al. bcl-2 protein; a prognostic factor inversely correlated to p53 in NSCLC. Br J cancer, 1995, 71: 1003～1007

[22] Pezzella F, Turley H, Kuzu I, et al. bcl-2 protein in NSCLC. N Engl J Med, 1993, 329: 690～694

[23] Laberge F, Fritsche HA, Umsawasdi T, et al. Use of CEA in small cell lung cancer, prognostic value and relation to the clinical course I. Cancer, 1987, 59: 2047～2052

[24] Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer; tables and comments. J Eur Respir, 1994, 7: 1356～1364

[25] Leguoglie C, Ravasi G, Buccheri G, et al. Cyfra21-1 compared with TPA in lung cancer, results of a multicentric study. Chest, 1995, 108(Suppl): 1985

[26] Hirashima T, Takeda M, Komiya T, et al. Prognostic significance of cyfra21-1 in non-small cell lung cencer. Anti-cancer Res, 1998, 18: 4713～4716

[27] Sagman U, Feld R, Evans WK, et al. The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with SCLC. J Clin Oncol, 1991, 9: 954～961

[28] Suturmowicz M, Roginska E, Roszkowsk K, et al. Prognostic value of NSE in SCLC. Lung Cancer, 1993, 8: 254～264

[29] Van Zandwijk N, Jassem E, Bonfer JMG, et al. Serum NSE and LDH as predictors of response to chemotherapy and survival in NSCLC. Semi Oncol, 1992, 19(Suppl 2): 37～43

第10章 早期肺癌基因诊断的现状和展望

肺癌的发病率和死亡率高居恶性肿瘤的首位，肺癌经确诊后即使及时得到先进的综合治疗，5年生存率也不到30%。如何有效地改善肺癌患者的预后是急需解决的问题，其中最有希望的是积极预防以防止肺癌的发生。众所周知，绝大多数肺癌的发生是吸烟引起的。遗憾的是，尽管从20世纪70年代开始许多国家已开始采取戒烟措施，但目前每天世界上烟草的消耗量仍很高。另外，即使吸烟者已开始戒烟，肺癌的发生率和死亡率仍然比非吸烟者高得多，这其中与戒烟时间的长短不无关系。因此，近30年来，肺癌的生存率仍无很明显的提高。针对现阶段或较长一段时间内肺癌发生率仍较高的情况，一方面，大力提倡戒烟进一步降低肺癌的发生率；另一方面，应提高肺癌患者的早期诊断率。这对于提高肺癌患者的治愈率和生存率更具有直接的临床应用价值。有资料显示，较高临床分期（ⅢB和Ⅳ）的肺非小细胞癌和小细胞癌患者的5年生存率分别为20%和2%，而Ⅰ期肺非小细胞癌和小细胞癌患者的5年生存率为80%和70%。由于肺癌患者早期多无明显的临床症状，有持续性临床症状时80%属于晚期不能手术根治的病例，仅仅20%处于早期可施行手术切除。因此，在高危（如40～60岁，吸烟者）人群中定期开展肺癌普查工作以提高早期肺癌的诊断率是很有积极意义的。

目前，肺癌的确诊主要是细胞学（痰脱落细胞、支气管肺泡灌洗液、胸水涂片）或组织学（纤维支气管镜活检、肺针吸活检、胸膜活检、纵隔镜活检、剖胸活检、经皮做肺活检和手术切除标本做活检等）检查。对肺癌诊断具有临床参考价值者：①各种影像技术：如X线检查、计算机断层成像（CT）、螺旋CT、发射计算机断层显像（emission computed tomography，ECT），后者包括单光子发射型CT，即SPECT和正电子发射型CT即PET；②多项化验检查：如血清CEA、β2微球蛋白、铁蛋白、NSE、细胞角蛋白、鳞癌细胞抗原（SCC-Ag）、糖类抗原（CA19.9、CA50、CA125和CA242等）、AFP（alpha-fetoprotein）和AAT（alpha-1-antitrypsin）等。

以上这些技术和指标无疑在肺癌的诊断中现在和今后仍发挥主要的作用，但遗憾的是：细胞学和组织学检查难以发现早期病变；影像学检查未能定性；化验检查存在特异性和敏感性问题。因此，目前对于肺癌的早期诊断还没有一个理想的指标。肺癌确诊后虽然得到积极和现今最先进的综合治疗，但5年生存率仅为10%～30%。其中最根本的原因是肺癌（甚至直径在2～4cm）在发现时大多已发生浸润和转移。因此，如何提高临床对肺癌的早期诊断率，是提高肺癌患者生存率的当务之急。

一、早期肺癌诊断的历史回顾

20世纪50年代，Auerbach等对手术切除的肺癌标本进行了仔细的病理检查，结果

发现吸烟者气道存在广泛的多灶性的细胞形态学变化。Slaughter 等通过对头颈部癌标本的研究,用"场癌变"(field cancerization)这一术语来描述发生在上呼吸消化道与吸烟相关的早期多灶性癌变的克隆性本质。Papanicolaou 和 Traut 通过检测宫颈脱落细胞以寻找宫颈癌证据引起了临床工作者的普遍关注。Saccomanno 等建议在影像学检查不理想的情况下,采用脱落细胞学诊断早期肺癌,自此临床上开始采用这一新的早期诊断肺癌的方法。

20 世纪 70 年代,美国国家癌症研究所组织了 4 次大规模的通过痰脱落细胞结合 X 线检查对男性吸烟者人群进行了随机对照试验,以评价细胞学检查对早期肺癌诊断的意义。这些试验的结果虽然未能明显改善肺癌患者的生存率,但为临床提供了一些有价值的指标,大大促进了人们寻找新的早期肺癌诊断方法的信心。随着影像学技术的发展,以前不敏感的 X 线、费用较高的传统 CT 被快速(仅需 20 秒)、高敏感和低放射剂量的螺旋(spiral or helical) CT 所取代。有资料显示,螺旋 CT 可检测出 80%～85%的 I 期肺癌。这些早期诊断方法同样适用于其他上皮性肿瘤,如宫颈癌、前列腺癌和乳腺癌等。特别是宫颈癌,由于早期诊断率的提高,在女性恶性肿瘤中的死亡率已不在首位。

二、早期肺癌基因诊断的现状

随着生物学技术的发展,病理学也在不断地发展,并先后出现了一些分支,如器官病理学、组织病理学、细胞病理学和免疫病理学。最近几十年,由于分子生物学技术的发展和应用,分子病理学应运而生。它与以往的研究角度不同,分子病理学主要从分子水平来研究疾病发生发展的过程及其相应的形态和功能变化,其中关于肿瘤分子病理学的研究是目前最为广泛且发展最快的领域。普遍认为,恶性肿瘤的发生、发展是一个多因素、多阶段和多基因异常的过程。由于分子病理学是研究微观领域——分子水平,因而它可以检测肿瘤相关基因的存在,分析肿瘤相关基因的缺陷和表达情况及其与肿瘤分化、浸润和转移之间的关系,以达到肿瘤基因诊断、判断预后和基因治疗肿瘤的目的。

(一) 早期肺癌基因诊断的技术

恶性肿瘤实质上是一种"基因病",运用分子生物学技术可发现肿瘤组织存在许多基因的异常。肺癌组织中基因异常可表现为基因过表达、基因扩增、基因突变(包括点突变、缺失、基因易位和重排等)、微卫星不稳定性等形式。

1. 基因表达的检测

基因表达的检测主要应用免疫组化(immunohistochemistry)方法检测肿瘤组织中蛋白产物,也可用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)和蛋白印迹(Western blot)方法检测瘤细胞或患者血清中的蛋白产物。

2. 基因扩增的检测

基因扩增的检测主要采用核酸杂交,包括原位杂交(in situ hybridization, ISH)、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、Southern 印迹(Southern blot)杂

交、Northern 印迹(Northern blot)杂交、原位 PCR 和斑点(dot blot)杂交等。

3. 基因突变的检测

基因突变的检测方法更多(可达 20 多种),主要是在 PCR 基础之上衍生出的新方法。其中最简便、快速且应用最广泛的是单链构象多态性(single-strand conformational polymorphism, SSCP)分析和杂合双链分析法(heteroduplex analysis, HA),二者具有互补作用,结合应用可使突变检出率达 100%。此外,还有限制性片段长度多态性分析(restriction fragment length polymorphism, RFLP)、突变体富集 PCR 法(mutant-enriched PCR)、变性梯度凝胶电泳法(denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE)、化学切割错配法(chemical cleavage of mismatch, CCM)、等位基因特异性寡核苷酸分析法(allele-specific oligonucleotide, ASO)、等位基因特异性扩增法(allele-specific amplification, ASA)和 DNA 序列分析(DNA sequencing)等方法。微卫星不稳定性的检测首先用 PCR 技术扩增所需的双核苷酸重复序列,然后用凝胶电泳分析 DNA 序列。这些方法的具体原理和技术可参考有关专著。

(二)早期肺癌基因诊断的理论基础

肿瘤的发生发展需经过始发(initiation)、促癌(promotion)和演进(progression)三个阶段。在这个过程中,贯穿着一系列时序上的基因异常事件。目前,人们对于肿瘤发生发展时序上基因异常的认识较清楚的,仅限于 Fearon 和 Vogelstein 提出的结肠癌发生的遗传模型。肺癌的发生与发展涉及众多的基因异常,这些异常的基因相互之间可能具有协同性,最终导致肺癌的发生和演进。由于基因改变明显先于形态改变,因此,基因诊断肺癌可大大提高临床早期肺癌的诊断率。

1. 肿瘤始发阶段细胞生物学的改变

早期肺癌的基因诊断,最重要的是明确哪些基因的异常出现在肿瘤的早期,即始发阶段(initiation stage)。在肿瘤形成过程的早期,即始发阶段,细胞会出现一些形态学和生物学方面特征性改变:

1) 获得不可逆的恒定的作为干细胞的一种潜能。

2) 作为一种始发的干细胞,但未出现显著的形态学改变。

3) 对于异种的生物活性物质及化学因子具有异常的敏感性。

4) 自发性发生的始动细胞可以计数。

5) 细胞具有固定的分裂增殖能力。

6) 剂量依赖性应答无明显的阈值。

7) 肿瘤引发剂的相对作用,依赖于随后促癌阶段局部损伤的程度。

值得注意的是,并不是所有的始发细胞最终都能演变为肿瘤。部分始发细胞经过促癌和演进阶段最终发展为肿瘤。部分始发细胞保持在始发阶段,保持静止状态,甚至终生如此。始发细胞能否发展成肿瘤,还决定于随后多种因素的综合作用。

2. 肺癌发生过程中的分子事件

人们通过体外实验研究，发现一些基因(如癌基因 ras 和抑癌基因 p53、Rb 等)在始发阶段即肿瘤的早期起作用；但对于人体肺癌的研究，由于难以取得合适的病变组织和肺癌本身具有广泛的异质性，目前人们对肺癌发生发展过程中基因的时序变化仍不十分清楚。近年来，"场癌变"(field cancerization/carcinogenesis)的概念基本得到承认，尸检有长期吸烟史的非肺癌死者的各级支气管和检查肺癌手术切除标本中癌旁和非癌区组织，发现有癌前病变存在。支气管上皮增生、鳞状上皮化生、非典型增生、原位癌、早期浸润癌和浸润癌是鳞状细胞癌发展的过程。弥漫特发的肺神经内分泌细胞增生(diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia，DIPNECH)属于肺神经内分泌肿瘤(类癌、不典型类癌、大细胞神经内分泌癌和小细胞癌)的癌前病变。最近，人们发现腺癌和大细胞癌癌旁的细支气管和肺泡上皮也存在类似的癌前病变——非典型的细支气管 肺泡上皮细胞增生(atypical bronchiolo-alveolar cell hyperplasia，ABH)，根据病变轻重程度分为Ⅰ级和Ⅱ级[4]。至此，肺癌的四大类型——鳞癌、小细胞癌、腺癌和大细胞癌都有其癌前病变存在，这就为研究肺癌发生、发展过程中基因的序列变化提供了理想的模型。有学者在肺癌癌前病变和癌旁组织中发现存在多个基因的异常，包括 myc 基因扩增、ras 基因点突变，cyclin D1、p53 蛋白表达和 DNA 非整倍体出现等。Satoh 等追踪观察了 3 例从事铬酸盐职业的工人的支气管上皮从非典型增生(p53 表达阳性)发展为 p53 蛋白表达阳性的鳞癌，说明 p53 可能是导致癌变的重要因素之一。

众所周知，肿瘤组织有实质和间质两种成分，用常规方法制成的组织匀浆进行基因突变或表达分析，因受肿瘤间质成分的影响可能观察不到肿瘤细胞内特异的基因改变。因此，如何获取单一的病变组织作为研究对象成为问题的关键。令人高兴的是，20 世纪 90 年代初出现了显微切割技术，利用该技术可以从冰冻或石蜡组织切片中选取实验所需要的细胞——"较纯的目的细胞"。Zhuang 等[5]利用显微切割技术检测 VHL(von Hippel-Lindau)病人肾小管上皮非典型增生细胞及肾癌细胞内 VHL 基因变化，发现了常规组织匀浆法没有检测到的位于 3p25～26 处的杂合性缺失(LOH)，他们认为该技术能够检查直径小于 1mm 的病变，对小范围病变和小灶性细胞群体的基因研究非常有价值。最近，有作者通过对显微切割的肺癌癌前病变细胞进行遗传学分析，提出了非小细胞肺癌从正常支气管上皮、支气管上皮增生、鳞化、非典型增生、原位癌到浸润癌的基因时序变化(图 10-1)，即 3p 等位基因的缺失是最早期的改变，接着出现 9p、17p(p53 基因突变)、5q 等位基因缺失和 ras 基因突变，而且 3p 等位基因的缺失可能出现在几个不同的位点，如 3p25、3p21.3 和 3p14 等。也有研究认为，K ras 激活是肺癌癌变的最早期基因变化，其中最明显的例子是在肺腺癌的癌前病变——非典型的肺泡上皮增生病变中发现有 K-ras 基因突变，这些结果提示肺癌癌前病变中已出现基因的异常，而检测这些基因的变化可作为早期肺癌基因诊断的重要指标。

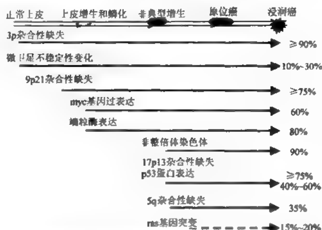


图 10-1 肺非小细胞癌支气管上皮癌前病变基因异常的时序变化模式图

3. 早期肺癌基因诊断指标的确定原则

作为早期肺癌基因诊断的指标，应具备以下几个条件：

1）作为肿瘤基因诊断的标志，在正常的非肿瘤细胞不出现或其出现的水平与肿瘤细胞中的明显不同。

2）这些指标应在绝大部分临床可得到的材料（如痰液、支气管肺泡灌洗液和血清）中表达，且有这些指标表达的个体最终将发展为肺癌。

3）这些指标的结果有明确的方法验证，如组织学检查可证实究竟有无肺癌存在。

4）这些分子指标的表达水平可进行精确的定量分析。

5）用于检测这些指标的技术和方法具有较高的信噪比（signal-to-noise ratio），即高敏感性和高特异性。

6）这些指标的表达水平应有一定的量，以使检测的结果更为可靠。

7）可在少量的样品中检测到这些指标。

8）这些指标应能在样品处理过程中保持稳定，且能维持一定的时间。

9）运用常规检测技术可检测这些指标（如检测剂的纯化或合成、自动检测技术等较易广泛推广、应用）。

以上这些标准可用于大规模试验中判断一些指标的潜在应用价值和对候选的基因诊断指标进一步筛选。有必要指出的是，早期肺癌基因检测指标的确定必须经过严格设计的前瞻性的人群试验证实。

事实上，任何一个单一的基因诊断指标是不可能完全满足上述条件的，而且肺癌癌变过程伴随着许多基因的异常，其中有些基因异常也见于其他肿瘤，甚至一些基因异常不仅仅出现在转化的细胞，也出现于应激引起的反应性细胞中。此外，检测一些基因 mRNA 或蛋白表达水平来反映癌变过程中基因异常时，定量比定性更有意义。因此，试图用单一分子指标来诊断早期肺癌显然是不切合实际的。基于目前人们对肺癌癌变分子机制的认识仍然有限和肺癌存在广泛的异质性的情况，有必要选用多个分子指标来综合评价特定个

体呼吸道上皮细胞的状态。对于早期肺癌基因诊断的分子指标最好能够定量，以便与其他非肿瘤性疾病进行鉴别。

肺癌的组织学类型主要有四种：鳞癌、腺癌、大细胞癌和小细胞癌。鳞癌和小细胞癌的肉眼类型多为中央型，而腺癌和大细胞癌多为周围型。四种类型各自有其独特的癌前病变。非小细胞癌和小细胞癌的组织学、细胞起源、生物学、临床治疗和预后等方面完全不同，而且两者的分子生物学表现也存在很大差异。另外，即使是非小细胞癌，鳞癌和腺癌的基因改变也不一致。因此，目前多数早期肺癌基因诊断的指标往往对确定某一种类型肺癌（主要集中在肺鳞癌）可能有一定意义，但对其他类型肺癌的确定未必是一个很好的指标。

（三）早期肺癌基因诊断的几个分子指标

1. K-ras

K-ras 激活被认为是肺腺癌常见的基因异常，且在显微切割的非典型肺泡上皮增生细胞中也检测到 K-ras 的突变。这是一个很有意义的发现，因目前认为非典型肺泡上皮增生是肺腺癌的癌前病变。有作者运用高敏感的 ras 分析方法，发现形态正常的呼吸道上皮细胞中也存在高频率的 ras 基因突变。一些作者联合应用 PCR 和基因突变分析技术检测痰液或支气管肺泡灌洗液中有无 ras 基因突变用于高危人群（如临床 I 期肺癌且重度吸烟患者）筛选。这一技术的缺陷在于非特异性扩增会出现假阳性结果；另外，肺癌中 ras 基因突变主要出现于腺癌，突变率最多达 30%，且突变多发生在密码子 12 位，而其他组织学类型中 ras 基因突变很少见。

2. p53

绝大多数肺癌中存在 p53 基因突变，更有意义的是有作者在支气管上皮非典型增生细胞中检测到 p53 蛋白的表达。另有作者报道，在肺泡上皮细支气管化（bronchiolization of the alveoli）病变中有 p53 过表达。肺泡上皮细支气管化是在不同的病理因素（如炎症、化学物质刺激和暴露于致癌剂等）作用下，在周围肺组织呈现的一种组织学改变，这种改变也见于癌旁肺组织。因而，p53 是一个很好的用于早期肺癌患者筛选的分子指标。运用分子生物学方法检测患者痰液或少量支气管镜活检组织中有无 p53 基因的突变，免疫组化检测痰或支气管灌洗液中脱落上皮细胞有无 p53 蛋白表达，或采用 ELISA 方法测定血清中 p53 抗体滴度等，可用于高危人群中肺癌患者的筛选。

3. p16

大约 30%～50%的非小细胞肺癌表现为 p16 蛋白表达的完全缺失，而小细胞肺癌很少有 p16 蛋白表达的缺失。值得关注的是，p16 蛋白的表达缺失可出现于 30%的中度、重度支气管上皮非典型增生和原位癌中。Brambilla 等[1]分析了肺癌及其癌前病变组织中 Rb-p16-细胞周期素 D1 通路的变化，结果发现在肺癌患者中，p16 的表达缺失在中度非典型增生为 12%，在原位癌为 30%，而这一情况仅出现于相应肺癌组织也存在 p16 表达缺失的病例。9 例仅有支气管上皮非典型增生的病例中未发现 p16 表达缺失。细胞周期素 D1 在支气管上皮增生和鳞化病变、轻度非典型增生、中度非典型增生和原位癌病变中出现过表达的比例分别为 6%、17%、46%和 38%。在人类肺癌，p16 基因的失活主要因 CpG

岛的异常甲基化所引起。Belinsky 等[2]在肺鳞癌病变旁的原位癌中发现 p16 基因异常甲基化的比例达 75%，从基底细胞增生、鳞状上皮化生到原位癌组织，p16 基因异常甲基化的比例分别为 17%、24%和 50%。说明 p16 基因异常甲基化是肺癌发生的早期事件。最近，有作者报道支气管癌前病变和肺癌患者的痰液中可检测到 p16 基因异常甲基化的存在。Ahrendt 等[3]采用一系列基于 PCR 的分子生物学技术，检测肺癌患者的支气管肺泡灌洗液中细胞有无 p53、K-ras 基因点突变，p16 基因异常甲基化，微卫星不稳定性等分子异常事件，试图确定支气管肺泡灌洗液中癌细胞的存在，为肺癌的早期诊断提供分子指标。结果上述四个基因异常事件在支气管肺泡灌洗液出现的比例分别为 39%、50%、63%和 14%，而同时检测这几种基因改变，53%肺癌患者支气管肺泡灌洗液中可检测到基因突变或微卫星不稳定性的存在。Esteller 等[4]试图检测患者血清中有无异常的 DNA 甲基化(包括 p16 基因和 GST-P 等四个基因的甲基化)来筛选肺癌患者，结果 68%的肺癌组织中可检测到至少一种 DNA 异常甲基化，而在出现 DNA 异常甲基化的肺癌患者相应血清中，DNA 异常甲基化出现的比例可高达 73%。当然，这一结果有待于收集大量不同组织学类型肺癌患者的血清标本及大规模临床试验来进一步证实。

4. 异源性细胞核核糖体蛋白 A2/B1(hnRNP A2/B1)

近几年，有作者将肿瘤相关的单克隆抗体 703D4 阳性与否作为早期肺癌诊断的指标。研究显示，用免疫组化方法检测高危人群痰液中脱落支气管上皮细胞是否有针对 703D4 抗体的抗原存在，结果 90%的 703D4 阳性个体在 2 年内发展为浸润性肺癌。有两个试验小组的初步结果支持这一抗体可用于早期肺癌的诊断。与细胞学普查比较，检测 703D4 抗体诊断早期肺癌的敏感性高达 91%，特异性达 88%。目前已明确，703D4 抗体的相应抗原为异源性细胞核核糖体蛋白 A2/B1(hnRNP A2/B1) hnRNP 是一个家族，其成员有 A2、B1、K、C 等，其中与肺癌关系最密切的是 hnRNP A2/B1。有作者发现，与正常的支气管上皮细胞比较，肺癌细胞株和转化的支气管上皮细胞株中 hnRNP A2/B1 mRNA 呈高表达。另有报道，手术切除的肺癌组织或吸烟者支气管上皮细胞从正常、非典型增生到肿瘤都有 hnRNP A2/B1 高表达，但在无肺部疾病的正常支气管上皮 hnRNP A2/B1 的表达不明显。最近有报道，肺癌细胞中 hnRNP A2/B1 的表达与微卫星不稳定性的出现有相关性。

5. 小脯氨酸富集基因

小脯氨酸富集基因有(SPRs)是人们在研究鳞状上皮角化细胞中约 15nm 厚的交联被膜(cross-linked envelope，CE)成分时发现并分离的一种基因。该基因定位于人类染色体 1q21，有 2 个外显子、1 个内含子。有 SPR1、SPR2 和 SPR3 三个家族成员。SPRs 分布在鳞状上皮被覆的组织(如皮肤、头皮、外阴、舌、口唇、食管等部位)及向鳞状上皮分化的良恶性肿瘤组织。但三个成员的分布不同，如在正常表皮，SPR1 仅出现在皮肤的附件，SPR2 分布较广泛，而 SPR3 完全缺乏。在上呼吸道和消化道，SPR1 主要分布在舌上皮，SPR2 主要局限在舌乳头，而 SPR3 则广泛分布在口腔和食管上皮。另外，SPR1 可在非鳞状上皮和细胞株出现表达，提示这几种蛋白质的功能可能不完全一致。正常呼吸道黏膜上皮是纤毛柱状上皮，所以不表达 SPRs，若支气管上皮发生鳞化时可出现 SPRs 的表达。SPRs 的表达可在转录、转录后、mRNA 翻译和蛋白质降解等不同水平进行调节[5]。许多

研究表明，佛波酯(phorbol ester)、TPA、phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)、IL-1和IL-3等可上调SPRs的表达，而维生素A和TGF β等可下调SPRs的表达。

Yaar等[6]通过体内外研究发现，基底细胞癌和鳞癌的未分化细胞不表达SPR1，但在相应肿瘤内有向鳞状上皮分化的细胞则有SPR1较高表达，提示SPR1表达可作为判断肿瘤有无向鳞状上皮分化的标志。在这几个成员中，SPR1较常出现支气管鳞化上皮、非典型增生、原位癌及鳞癌组织，但在其他类型肺癌及其癌前病变中却较少表达。因此，有作者将检测患者痰液或支气管肺泡灌洗液中有无SPR1蛋白表达作为早期诊断肺鳞癌的指标。Lau等[7]通过检测支气管上皮细胞株(HTBE)、乳头状瘤病毒转化的支气管上皮细胞株(HBE1)、烟草和佛波酯作用后的支气管上皮细胞株(HBE1-C)、猴猴病毒转化的支气管上皮细胞株(BEAS-2B)和肺癌细胞株(H460)中SPR1的表达，发现随着这些细胞株向鳞状上皮分化程度的增高，SPR1的表达也相应出现升高趋势，因H460是低分化肺癌细胞株，因此不表达SPR1，该结果提示SPR1的转录异常可能在肺癌癌变过程中有一定作用。Hu等[8]采用针对SPR1蛋白质的多克隆抗体检测了63例不同类型肺癌组织中SPR1蛋白质的表达，结果SPR1在肺鳞癌、腺癌、大细胞癌和小细胞癌中表达比例分别为100%(20/20)、11%(2/18)、28%(4/14)和0(0/11)，提示SPR1对于肺鳞癌的诊断是较敏感和特异的指标。

6. 端粒酶

大多数肺癌组织中有端粒酶(telomerase)活性的高水平表达，而正常肺组织中却很少检测到有端粒酶活性的存在，更为重要的是Yashima等[9]通过对正常肺组织、肺癌前病变(支气管上皮鳞化、非典型增生)、原位癌及肺癌组织中端粒酶及端粒酶RNA成分的检测，发现随着肺癌的发生发展，端粒酶和端粒酶RNA成分的检出率明显增高，说明端粒酶的异常发生在肺癌癌变的早期，这为端粒酶作为肺癌早期诊断指标提供了可靠的实验根据。因此，通过检测高危人群痰脱落上皮细胞、支气管肺泡灌洗液或支气管刷片组织中端粒酶活性，可提高肺癌的早期诊断率。Xinarianos等[10]采用TRAP(telomeric repeat amplification protocol)法，47%的支气管肺泡灌洗液样品中可检测到端粒酶的活性，而肺癌患者和非肺癌患者支气管肺泡灌洗液样品中有端粒酶活性分别为70%和8%。支气管肺泡灌洗液中有细胞学异常的端粒酶阳性率为90%，而无细胞学异常的端粒酶阳性率为54%。联合应用细胞学和端粒酶活性检测两种方法对肺癌确诊率可达74%，而单独采用细胞学，肺癌确诊率仅43%。Arai等[11]的研究结果也支持这一结论。Yahata等[12,13]联合采用传统的TRAP法和较先进的原位TRAP法检测支气管刷片组织中端粒酶活性的表达，肺癌确诊率达82%，而单独采用细胞学检查肺癌确诊率仅为41%，两种方法比较有显著的差异，采用原位TRAP法对提高肺癌的早期诊断率有一定的临床实用价值。

另外，其他分子指标如位于3p14.2区域的FHIT(fragile histidine triad)基因可在肺腺癌和非典型肺泡上皮增生中出现缺失，提示FHIT基因可能在早期肺癌癌变中起一定作用。最近有报道，与正常的支气管上皮相比，30%的肺癌前病变中存在促凋亡基因bax和凋亡抑制基因bcl-2的比例失衡。其他，如9p21等基因异常可出现在慢性吸烟者的组织学正常的支气管上皮中。环加氧酶2(cyclooxygenase 2，COX 2)是花生四烯酸分解为前列腺素过程中一种关键酶，在细胞因子、生长因子和肿瘤促进剂等因素作用下，COX-2是

细胞早期生长反应基因(an early growth response gene)编码的蛋白质。有研究发现，COX-2 在早期病变(如非典型的肺泡上皮增生细胞)中有高表达。

三、早期肺癌基因诊断存在的问题和展望

1. 基因诊断存在的问题

早期肺癌基因诊断的迅速发展，为临床提高肺癌患者治愈率和生存率奠定了一定的基础。但不容乐观的是，目前用于早期肺癌基因诊断的这些分子生物学指标，还都处于探索阶段，没有一个真正达到前面所提到的“金标准”。肺癌发生发展是一个多因素、多基因和多阶段的过程，这个过程涉及很多基因的异常，因此，试图用一种或几种基因异常来解释肺癌的癌变机制是不可能的；同样的道理，通过检测一种或几种基因异常来作为早期肺癌基因诊断的指标，其风险性是可想而知的。因此，目前对于肺癌的早期筛选和确诊，最好是联合应用几种技术[如 X 线、CT、MRI、单光子发射成像技术(single photron emission computed tomography，SPECT)和正电子发射型计算机成像技术(positron emission tomography，PET)等各种先进的影像技术，痰脱落细胞学检测]，结合这些分子生物学指标的检测，更具现实意义。

2. DNA 芯片在肺癌早期诊断中应用的展望

随着人类基因组计划的实施，与之相关的技术——生物芯片技术应运而生，其中 DNA 芯片(DNA chip)作为生物芯片的一种，被誉为是基因功能研究中最伟大的发明，也可以说是基因功能研究领域的一次革命。其突出特点是高度并行性、多样性、微型化和自动化。传统的基因研究方法(如单链构象多态分析、mRNA 差异显示、代表性差异分析等)费时、费力、费钱，且达不到同步化和自动化[14]。Khan 等[15]用微阵列技术比较分析了 7 个横纹肌肉瘤(ARMS)细胞株和 6 种不相关肿瘤细胞株的基因表达差异，结果发现 ARMS 各株间基因表达非常一致，有 37 个基因在 ARMS 中表达，且与其他肿瘤细胞的基因表达明显不同。而用常规方法检测，只有 3 个基因片段在 ARMS 中表达。

(1) DNA 芯片原理　DNA 芯片技术的分子识别与 Southern 和 Northern 的分子杂交原理一样，即 DNA 的碱基配对和序列互补。DNA 芯片可以是玻璃片、硅片或尼龙膜，在芯片上排列着上万种寡核苷酸或 DNA 样品，按顺序列阵。芯片与待检样品制备的标记探针杂交后，通过激光共聚焦显微镜扫描获取信息，计算机处理、分析所得资料。

(2) 技术操作　DNA 芯片的技术操作主要包括芯片制备、样品制备和杂交及结果分析几个方面。

1) 芯片制备：目前基因芯片的制作基本上可分为两大类方法：一类是原位合成；另一类是预合成后点样。1991 年，美国 Affymetrix 公司 Fodor 领导的小组对原位合成制备的 DNA 芯片作了首次报道，他们利用光刻技术和化学合成技术相结合制作了检测多肽和寡聚核苷酸的微阵列芯片，并成功开发出商品化的用于检测 HIV 基因、抑癌基因 p53、细胞色素 P450 和乳腺癌基因 BRCA1/BRCA2 等基因突变的基因芯片。预合成后点样法是将提取或合成的寡核苷酸、cDNA 或基因组 DNA 通过特定的点样机器人直接点在芯片上。根据点样针在点样时与芯片接触与否，可分为接触式点样和非接触式点样两种。接触式点

样是指打印针从多孔板取出样品后直接打印于芯片上，打印时针头与芯片接触；非接触式点样在喷印时针头与芯片保持一定的距离。

2) 样品制备：由于待检样品成分复杂，一般必须将样品先进行分离纯化，包括细胞分离、破胞、脱蛋白、提取DNA或RNA，再用放射性核素或荧光素标记。用cDNA芯片作表达谱研究时，样品制备通常是先抽提mRNA，然后反转录成cDNA，同时加入带放射性核素或荧光素标记的dCTP或dUTP。

3) 杂交和结果分析：基因芯片杂交属于固-液相杂交，与膜上杂交相似，即荧光标记的样品与芯片上固定的探针之间进行特异性结合的过程。杂交结果分析要依据标记分子的种类来选择不同的检测设备，如用放射性核素标记，需经过曝光、放射自显影，再用特殊的扫描仪扫读。目前，大多数样品采用的是荧光标记，杂交后芯片上各个反应点的荧光位置、荧光强弱经过激光共聚焦显微镜、芯片扫描仪和相关软件进行分析，将荧光信号转换成数据，即可以获得有关的生物信息。一次微阵列实验可以对成千上万种基因的表达水平、突变和多态性进行快速、准确的检测。

(3) DNA芯片技术在肺癌早期诊断中应用的价值和存在的问题　肿瘤的发生、发展是一个多因素、多基因和多阶段的过程，其基因的异常要远远先于形态改变，利用基因芯片高通量、准确、高效信息检测的特点，检测病变组织中特征性基因变化为肿瘤的早期诊断和分型开辟了一个新的领域，而且该技术的成功运用将为临床早期治疗肿瘤创造时机。Golub等[16]设计研制出一个系统性的可自动分类的DNA矩阵检测技术，成功地自动分析出AML和ALL两种急性白血病，为人类的肿瘤分型和早期诊断奠定了基础。何志巍等[17]用代表588个基因的cDNA阵列检测人肺鳞癌(6例)、正常肺(5例)及胚肺组织(3例)基因表达谱，结果发现肺鳞癌组织中c-myc、c-fos等多个基因表达较正常肺组织高，其中有些基因表达与胚胎肺组织相似，表现出恶性肿瘤发生中的"胚胎化"生物学特性。Anbazhagan等[18]用微阵列技术分析了小细胞肺癌和肺类癌的近2万个基因表达情况，结果发现：尽管小细胞肺癌与肺类癌在几种神经内分泌基因表达上是一致的(这与传统方法得到的结论即二者均属神经内分泌性肿瘤一致)；但总的来说，小细胞肺癌与肺类癌的基因表达差别较大，前者与正常支气管上皮的基因表达接近，而后者与神经嵴起源的脑胶质细胞瘤接近。作者认为二者的细胞起源可能不同，即小细胞癌可能来自支气管上皮，肺类癌可能来自Kulchitsky细胞(嗜银细胞)，并最终起源于神经嵴。结合激光显微切割技术和cDNA芯片技术，对比检测肺癌不同阶段病变细胞(支气管/肺泡上皮细胞、鳞状上皮化生/肺泡上皮支气管化、非典型增生、原位癌、早期浸润癌和浸润癌)与相应病人外周血单个核细胞内总mRNA表达的变化，寻找肺癌癌前病变和早期肺癌的潜在分子标志物，并采用原位杂交和(或)Northern blot等方法在相应病变组织中进一步验证，最后进行大规模的临床试验来检验这些指标的实际效果。通过这一思路来确定早期肺癌基因诊断指标，是一条很值得探索且非常有临床应用价值的途径。

基因芯片技术在短短的几年时间内已取得惊人的发展，其应用范围涉及医学、药学、优生、农业、环境、司法、食品监督等方面。尽管如此，尚有一些问题有待解决。对基因芯片研究人员来说，最终的目标是将样品制备、杂交反应到信号检测的整个分析过程实现全集成，即制造微型全分析系统(micro total analytical system)或称缩微芯片实验室(laboratory on a chip)。在芯片的功能集成方面，美国Nanogen公司的科学家采用生物电子芯片在较短时间内先通过高频交流电场把微生物从人的血样中分离出来，然后用电脉冲进行

破胞处理，最后对破胞后所得的脱氧核糖核酸进行片段化和杂交检测，该实验的成功向人们展示了制作缩微实验室的可能性。另一方面，基因芯片技术需要价格不菲的仪器和设备，目前该技术仅限于少数有条件的实验室。如何尽快降低仪器费用和成本使该技术得到广泛推广，尚需时日。总之，基因芯片技术将对人类生活产生极其广泛、深远的影响，并终将成为生命科学研究领域的一场技术革命。

（韩安家）

参考文献

[1] Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, et al. Alterations of Rb pathway (Rb p16 INK 4-cyclin D1) in preinvasive bronchial lesions. Clin Cancer Res, 1999, 5(2): 243～250

[2] Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, et al. Aberrant methylation of p16 (INK4a) is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(20): 11891～11896

[3] Ahrendt SA, Chow JT, Xu LH, et al. Molecular detection of tumor cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with early stage lung cancer. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(4): 332～339

[4] Esteller M, Sanchez Cespedes M, Rosell R, et al. Detection of aberrant promoter hypermethylation of tumor suppressor genes in serum DNA from non-small cell lung cancer patients. Cancer Res, 1999, 59(1): 67～70

[5] Tesfaigzi J, Carlson DM. Expression, regulation, and function of the SPR family of proteins: a review. Cell Biochem Biophys, 1999, 30(2): 243～265

[6] Yaar M, Eller MS, Bhawan J, et al. In vivo and in vitro SPR1 gene expression in normal and malignant keratinocytes. Exp Cell Res, 1995, 217(2): 217～226

[7] Lau D, Xue L, Hu R, et al. Expression and regulation of a molecular marker, SPR1, in multistep bronchial carcinogenesis. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 22(1): 92～96

[8] Hu R, Wu R, Deng J, et al. A small proline-rich protein, SPR1: specific marker for squamous lung carcinoma. Lung Cancer, 1998, 20(1): 25～30

[9] Yashima K, Litzky LA, Kaiser L, et al. Telomerase expression in respiratory epithelium during the multistage pathogenesis of lung carcinomas. Cancer Res, 1997, 57(12): 2373～2377

[10] Xinarianos G, Scott FM, Liloglou T, et al. Evaluation of telomerase activity in bronchial lavage as a potential diagnostic marker for malignant lung disease. Lung Cancer, 2000, 28(1): 37～42

[11] Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al. Application of telomerase activity for screening of primary lung cancer in broncho-alveolar lavage fluid. Oncol Rep, 1998, 5(2): 405～408

[12] Yahata N, Ohyashiki K, Kato H, et al. The advantage of an in situ TRAP assay for the detection of telomerase activity using bronchial washings obtained from lung cancer patients. Nippon Rinsho, 1998, 56(5): 1272～1277

[13] Yahata N, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, et al. Telomerase activity in lung cancer cells obtained from bronchial washings. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(9): 684～690

[14] 韩安家，熊敏. 基因芯片技术及其在医学领域中的应用新进展. 中国医学科学院学报, 2001, 23(5): 528～531

[15] Khan J, Simon R, Bittner M, et al. Gene expression profiling of alveolar rhabdomyosarcoma with cDNA microarrays. Cancer Res, 1998, 58: 5009～5013

[16] Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science, 1999, 286: 531～537

[17] 何志巍，许亮国，任彩萍，等. 用cDNA阵列研究人肺癌与正常肺及胚肺组织基因表达谱. 癌症, 1999, 18: 489～491

[18] Anbazhagan R, Tiban T, Bornman DM, et al. Classification of small cell lung cancer and pulmonary carcinoid by gene expression profiles. Cancer Res, 1999, 59: 5119～5122

第 11 章　肺癌手术治疗

肺癌的外科治疗始于 19 世纪末，当时的手术切除为部分和非解剖性。1912 年，Davies 首先描述了解剖肺门的肺叶切除术(pulmonary lobectomy)，但患者在术后第 8 天死于脓胸。水封瓶胸膜腔引流的出现和 X 线技术的提高使胸外科步入快速发展时代。1929 年，Brunn 描述了一期肺叶切除术，接着 Allan 和 Smith 描述了二期肺叶切除术，但到 1931 年全世界只有 6 例肺癌通过外科切除治疗成功的报道。1933 年，Graham 和 Singer 报道了历史上首例左全肺切除术治疗肺癌，患者术后生存 29 年。作者指出全肺切除术(pneumonectony pneumonectomy)不仅在技术上可行而且给患者提供了最大的治愈机会。1949 年，Allison 提出了全肺切除加上纵隔淋巴结的整块切除(en bloc resection)，在随后的 10 年中，全肺切除术成了非小细胞肺癌的治疗标准。但随着时间的推移，这一概念受到挑战，外科技术的提高以及解剖肺门的肺叶切除术变得可行，X 线技术的进步发现了更早期和外周的病灶，慢性阻塞性肺疾病的患者不能耐受全肺切除，这些因素促使了全肺切除术向次广泛切除手术的转变，肺叶切除术顺应潮流逐渐成为早期肺癌的标准治疗模式[1]。

1947 年，Thomas 进行了第一例支气管袖状切除术，切除了位于右主支管内的腺瘤。1952 年，Allison 进行了第一例治疗肺癌的支气管袖状切除术。1955 年，Paulson 和 Shaw 最先提出了"支气管成形术"这一术语，并报道了 16 例患者的治疗结果，其中包括 7 例支气管肺癌。随后 Johnston 和 Jones、Paulson 和 Shaw 分别报道了支气管袖状切除术和肺叶切除治疗支气管肺癌的长期结果。1954 年，Allison 讨论了血管成形术。1967 年，Wurning 描述了肺动脉切线切除。随后联合支气管血管成形术的报道陆续出现。1971 年，Pichlmaier 和 Spelsberg 报道了支气管血管成形术获得成功。1985 年，Toomes 和 Vogt-Moykopf[2]首先描述了肺叶移行，在完成了上中叶切除后，把下叶移行到上叶位置。

1959 年，Chamberlain 提出了"扩大切除"(extended resection)一词以区别于"标准切除"(心包外全肺切除术和肺叶切除术)，主要针对肿瘤侵犯胸壁、纵隔或膈肌等结构时，为达到完全切除(complete resection)目的而采用的手术方式，包括胸壁切除、肺上沟瘤切除、隆突切除、袖状全肺切除、上腔静脉部分切除或置换、气管支气管血管成形术等。

在过去的 70 年里，可切除非小细胞肺癌的总生存率并没有显著的提高，累计 5 年生存率从 20 世纪 60 年代的 23%提高到 90 年代的 54%[3]。但这一提高并非由于外科技术的改进，而是由于更准确的术前评估和手术适应证的正确选择。自 20 世纪 60 年代开始手术死亡率显著降低，当时肺切除的手术死亡率是在 10%～25%，这一比率在 80 年代初期降至 4%，1994 年降至略高于 1%。尽管有这些进步，肺癌与其他实体瘤相比仍然是最致命的恶性肿瘤，外科切除对局限的非小细胞肺癌仍然是最好的治疗选择。

第 1 节 肺癌的外科诊断与分期

一、肺癌的分期

肺癌的诊断除了从询问病史和体格检查获得临床线索外，影像学诊断是主要的诊断措施，尤其是对无特殊症状和体征的早期患者。X 线胸片是最常用和最经济的检查方法。对比旧片是区别良恶性疾病的一种简单而有效的方法，所以又有"一张旧 X 线片始终是好 X 线片"一说。如果病灶间隔两年无变化往往是良性病变的特征。CT 能够进一步细致地显示病灶的形态特征。近年出现的正电子发射型计算机断层术(positron emission computed tomography，PET)通过生物代谢活动(FDG，F-18 fluorodeoxyglucose)能够协助鉴别小至 1cm 的良、恶性病变，具有约 90%的敏感度、特异度和准确度，并且认为是有价值的结果。假阳性见于炎症、结核或真菌感染等。假阴性见于<5mm 的肺癌、细支气管肺泡癌等。

准确的诊断和分期是患者获得正确治疗的最基本的前提条件，因此，术前的组织学诊断或细胞学诊断对指导治疗是极具价值的。尽管有些外科医师认为"反正都要做手术"而不重视组织学或细胞学证据，但术前明确的组织学诊断能够指导对病变的进一步评估；能让手术医师与患者及其亲属明确地讨论手术方案的选择和制定；评价手术价值与风险的比例(benefit/risk)，并且客观地预计疗效和预后；同时还可以避免术中冰冻切片的差错。纤维支气管镜是诊断中央型肺癌的主要手段，经皮肺肿物穿刺活检能够诊断 90%～95%的外围型肺癌。痰涂片细胞学、经支气管或食管穿刺细胞学也是有效的诊断措施。手术中怀疑恶性病变应送冰冻切片，当冰冻切片结果与临床诊断明显不符时，出于诊断和治疗目的可以酌情选择肺段或肺叶切除，但缺乏病理诊断的全肺切除是不可取的。近年来电视辅助胸腔镜在肺癌的诊断上得到了广泛的应用，不仅提高诊断的准确性，而且还让外科医生能直接观察胸膜腔、肺和纵隔。

目前用于临床分期的影像学手段主要包括 CT、MRI 以及近年出现的 PET。CT 通常以淋巴结的大小来判断有无转移，假阳性率和假阴性率分别为 50%和 20%，敏感度和特异度分别为 63%和 73%[4]。MRI 通常认为没有优于 CT。PET 的准确性较高，敏感度和特异度几乎都在 90%左右，并且认为应该在肺癌分期中得到应用[5]。为了进一步提高分期的准确性，达到病理分期水平，外科分期手段正备受重视并广泛应用。其中包括手术前分期和术中分期。手术前分期主要通过纵隔镜进行，其敏感度和特异度分别能达到 90%和 100%，阴性预测值大于 90%。是目前手术前分期最准确的手段。另外，经支气管穿刺细胞学和经食管超声引导穿刺细胞学或者胸腔镜技术有时也被采用。手术中分期主要通过术中系统淋巴结取样或清扫来实现。Patterson 等[6]报道了各种分期手段与病理分期对照的结果，见表 11-1。

表 11-1 各种分期手段与病理分期结果的对照

	胸片	CT	MRI	纵隔镜
敏感性(%)	80	82	71	87
特异性(%)	43	76	84	100
准确性(%)	57	81	83	95
阳性预测值(%)	45	74	81	100
阴性预测值(%)	79	91	84	93

目前国际上广泛应用的肺癌 TNM 分期为 Moutain 提出的 97 分期[7]，见表 11-2。

二、手术中分期——系统性纵隔淋巴结取样和系统性纵隔淋巴结清扫术

手术中纵隔淋巴结分期应视为肺癌外科手术的组成部分。病理分期的结果完全取决于手术中所获得的淋巴结标本，因此，外科医生必须准确地辨认淋巴结的位置并标记所获得的淋巴结标本。目前对纵隔淋巴结的外科处理有两种方式。

系统性纵隔淋巴结取样（systematic mediastinal lymph node sampling）是指常规对指定位置的纵隔淋巴结进行系统全面的取样活检。系统性纵隔淋巴结清扫术（systematic mediastinal lymph node dissection）是指对特定区域的纵隔淋巴结及其周围组织进行连续整块切除。

表 11-2 肺癌国际分期

分期		TNM
隐匿性癌		$T_XN_0M_0$
0		$T_{is}N_0M_0$
Ⅰ	ⅠA	$T_1N_0M_0$
	ⅠB	$T_2N_0M_0$
Ⅱ	ⅡA	$T_1N_1M_0$
	ⅡB	$T_2N_1M_0$
		$T_3N_0M_0$
Ⅲ	ⅢA	$T_3N_1M_0$
		$T_1N_2M_0$
		$T_2N_2M_0$
		$T_3N_2M_0$
	ⅢB	$T_4N_0M_0$
		$T_4N_1M_0$
		$T_4N_2M_0$
		$T_1N_3M_0$
		$T_2N_3M_0$
		$T_3N_3M_0$
		$T_4N_3M_0$
Ⅳ		任何T 任何N、M_1

尽管纵隔淋巴结清扫术能否提高生存率仍然存在不同看法，但多数作者认为系统性纵隔淋巴结取样能够达到与系统性纵隔淋巴结清扫术同样的分期准确性。Bollen等[8]认为系统性纵隔淋巴结取样与系统性纵隔淋巴结清扫术在诊断 N_2 病变一样有效。Izbicki 等[9]报道有关系统性纵隔淋巴结取样与系统性纵隔淋巴结清扫术的前瞻性随机对照研究，182 例可手术的非小细胞肺癌随机分为系统性纵隔淋巴结取样或系统性纵隔淋巴结清扫术，结果显示，两组病例 N_1 或 N_2 的比例无显著性差异，但系统性纵隔淋巴结清扫术发现更多水平 N_2 的病变，有助于识别高危患者。Sugi 等[10]报道了类似的研究，115 例临床分期为 T_1N_0、原发病灶小于 2cm 的非小细胞肺癌，两种方法发现纵隔淋巴结转移均为 13%。

新近一些作者借助前哨淋巴结活检技术在黑色素瘤和乳腺癌应用的成功经验，也在非小细胞肺癌中开展该技术的研究。Little 等[11]报道，36 例临床分期 N_0 的非小细胞肺癌开胸后在原发病灶周围注射 Isosulan 蓝色染料，17 例发现有前哨淋巴结，5 例前哨淋巴结位于纵隔内，12 例位于胸膜反折处。病理结果显示，纵隔内的前哨淋巴结全部含有肿瘤，而胸膜反折处的前哨淋巴结仅 3 例含有肿瘤；在 19 例未发现前哨淋巴结的患者中，5 例病理证实为 N_1，1 例证实为 N_2。Liptay 等[12]报道，100 例可手术的非小细胞肺癌开胸后原发病灶注射（1.85～7.4）$\times 10^7$Bq（0.5～2mCi）^{99m}Tc，然后用 γ 探头发现前哨淋巴结，86%的病例发现有前哨淋巴结，其中 88%的前哨淋巴结正确反映淋巴结的状态。6 例前哨淋巴结有微小转移，很可能被常规方法漏诊。9%的病例前哨淋巴结是惟一有肿瘤转移的淋巴结。前哨淋巴结技术在肺癌的应用价值还有待进一步的研究评估。

Borrie 等[13]已较详细地研究了肺的淋巴解剖及其引流途径，发现右上肺叶肿瘤主要转移到右上叶支气管周围的淋巴结和位于"右主支气管内侧面、右上叶和右中叶支气管交角"的淋巴结。该区域被称为"Borrie 淋巴池"。右上肺肿瘤一般不转移到右中叶支气管水平以下。

右中肺叶肿瘤转移到右中叶支气管淋巴结和靠近上述淋巴池的淋巴结。右下肺肿瘤

不仅转移到支气管旁淋巴管，还转移到下肺韧带淋巴结和 Borrie 淋巴池。

左上肺癌转移到左上叶支气管周围淋巴结和围绕左下叶背段及基底段支气管的淋巴结。左下肺癌可转移到左下叶支气管周围淋巴结、下肺韧带淋巴结及左上叶支气管周围淋巴结。

Nohl-Oser[13,14]证实了这些观察并扩大到纵隔转移方式的研究。他研究了 749 例纵隔镜检查或斜角肌淋巴结活检的淋巴结标本的位置。如果患者接受手术，术中切除的纵隔淋巴结标本也一起分析，结果见表 11-3。右上肺癌很少转移到隆突下(1%)、对侧斜角肌淋巴结或纵隔淋巴结(3%)，但常常转移到同侧纵隔淋巴结(50%)。右中叶肿瘤因例数较少未予分析。与此相似，右下叶肿瘤很少转移到对侧纵隔或斜角肌淋巴结(4%)，但容易转移到隆突下(13%)或同侧纵隔淋巴结(29%)。左上肺肿瘤相对容易转移到隆突下淋巴结(5%)和对侧纵隔淋巴结(7%)。左下叶肿瘤也可转移到隆突下(3%)或对侧纵隔淋巴结。

Watanabe 等[15]报道了 124 例肺切除和纵隔淋巴结清扫的 N_2 非小细胞肺癌胸内转移的模式。与 Nohl-Oser 相反，他报道右上肺癌较容易转移到隆突下淋巴结(36%)，右中肺癌和右下肺癌(28%)常转移到同侧气管旁淋巴结(水平 4)；左上肺癌(20%)和左下肺癌(38%)也常转移到隆突下淋巴结。

表 11-3 纵隔淋巴结的转移模式

淋巴结位置	右上叶 (N=230)	右下叶 (N=108)	左上叶 (N=202)	左下叶 (N=68)
[illegible]				
斜角肌	27	10	13	5
2～4 站	78	21	4	0
10 站	36	9	46	15
7 站	2	13	9	5
对侧				
斜角肌	6	3	10	6
2～4 站	1	1	10	6
10 站	0	0	3	5

三、淋巴结取样和清扫的技术要点

1. 右胸纵隔淋巴结清扫术

采用后外侧切口或保留胸壁肌肉的直切口经第Ⅴ肋间进胸。一般在完成肺切除后开始清扫淋巴结，必要时也可在肺切除之前。麻醉用双腔气管导管插管或支气管阻断气囊使肺组织萎陷后，可以使纵隔淋巴结的清扫更方便。将右肺向前下方牵拉，暴露右上纵隔，其边界为气管、上腔静脉和奇静脉。可见膈神经行于上腔静脉前方。透过纵隔胸膜可以看到迷走神经横过上纵隔。在奇静脉上方、气管和上腔静脉之间打开纵隔胸膜至无名动脉水平，向两侧提起纵隔胸膜切缘，沿气管表面分离从奇静脉到无名动脉之间的气管前淋巴脂肪组织。沿上腔静脉后缘分离奇静脉以上到无名动脉之间的淋巴脂肪组织。偶尔可以看到从纵隔脂肪组织直接汇入到上腔静脉的小血管，应将其结扎防止出血。

用圈钳夹住并提起纵隔脂肪组织，将气管前方、上腔静脉后方、奇静脉下方到左无名静脉近端下方的纵隔淋巴脂肪组织一起清扫。必要时可放置非磁性金属夹标记(避免以后

的 CT 扫描伪影）。主动脉弓上缘到左无名静脉之间的淋巴结标记为上气管旁（2 站）淋巴结。主动脉弓上缘到奇静脉之间的淋巴结标记为下气管旁（4 站）上组淋巴结。

用静脉钩提起奇静脉，清扫奇静脉到右上叶支气管开口之间的淋巴结，标记为下气管旁（4 站）下组淋巴结，注意不要误伤右肺动脉。

继续清扫气管后方位于食管和气管膜部之间的气管后（3P 站）组淋巴结。清扫上腔静脉前方和内侧、位于奇静脉汇入水平的淋巴结，标记为血管前（3A 站）组淋巴结，如图 11-1。

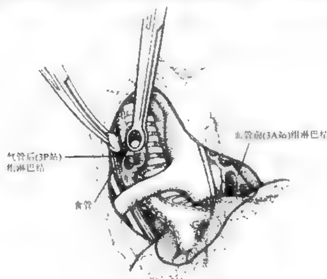


图 11-1　气管后和血管前纵隔淋巴结

右肺门（10 站）淋巴结位于右中间支气管前方到胸膜返折处，如图 11-2。叶间（11 站）淋巴结位于 Borrie 淋巴池，把肺拉向前方可将其清扫。因为前面即为肺动脉，因此，必须直视下上嵌。叶（12 站）淋巴结位于叶支气管开口远端，连同肺叶标本一起切除。

把肺拉向前方可暴露隆突下（7 站）淋巴结。打开该区纵隔胸膜并提起切缘，暴露食管并将食管拉向后方，将隆突下淋巴结向前分离，发现小血管则结扎或电凝。用圈钳夹住隆突下淋巴脂肪组织并提离心包，切断与左、右主支气管的附着之前应先钳夹，因为这些淋巴结的供应血管包括行于气管前方的血管从隆突进入淋巴结，一旦切断容易回缩很难再找到。

肺韧带（9 站）淋巴结位于下肺韧带很容易辨认，可用圈嵌夹住，用电刀或剪刀切除。

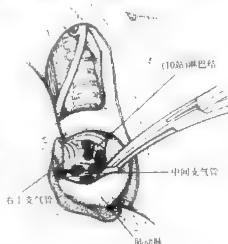


图 11-2　肺门淋巴结

食管旁淋巴结(8 站)有时也可看到,切除较容易。

2. 左胸纵隔淋巴结清扫术

经第 5 肋间开胸可以很好地暴露主动脉肺动脉(5 站)淋巴结和隆突下(7 站)淋巴结。把肺拉向下方,在膈神经和迷走神经之间切开纵隔胸膜,从主动脉肺动脉窗向主动脉弓上方延伸。动脉韧带很容易被触及但不一定能够直接看到。提起靠近膈神经一侧的纵隔胸膜,暴露主动脉旁(6 站)淋巴结,连同周围脂肪组织一起清扫。该区域的清扫建议采用钝性分离,小血管最好用血管夹或丝线结扎以免电刀损伤附近的神经。一定要注意辨认膈神经,以免造成医源性膈肌麻痹。将纵隔胸膜的后切缘提向后方,钝性分离并清扫动脉韧带后方的淋巴脂肪组织。为防止发生声带麻痹,要保护好喉返神经和迷走神经近端。

将肺拉向前方暴露隆突下(7 站)淋巴结。在左主支气管水平与主动脉平行切开纵隔胸膜。用圈钳夹住淋巴结,在切除淋巴结前用血管夹或丝线结扎小血管。隆突部位常有一条小血管进入淋巴结,应注意结扎以免术后出血。

将肺向前牵拉暴露 11 站叶间淋巴结,肺动脉在此处靠前应注意保护。12 站淋巴结位于叶支气管开口远端。下肺韧带淋巴结(9 站)位于该下肺韧带结构内,用电刀或剪刀切除。应注意避免损伤食管。

清扫术后各个水平的淋巴结应分开标记,然后送病理检查,以保证手术中分期的准确性[16]。

四、纵隔淋巴结清扫术的合并症

一些外科医生担心系统性纵隔淋巴结清扫术增加手术的合并症。Bollen 等[8]比较了 155 例非小细胞肺癌手术后的合并症,其中无纵隔淋巴结清扫或取样 70 例,系统性纵隔淋巴结清扫术 65 例,系统性纵隔淋巴结取样 20 例。术中出血三组无显著性差异。系统性纵隔淋巴结清扫术组,3 例喉返神经损伤,两例乳糜胸,1 例再次开胸止血但出血原因与淋巴结清扫术无关。两例支气管残端瘘发生在无纵隔淋巴结清扫或取样组。Izbicki 等[9]系统性纵隔淋巴结取样与清扫的前瞻性随机对照研究 182 例,纵隔淋巴结清扫术增加手术时间约 20 分钟,但出血量、死亡率和再次开胸两组无显著性差异。每组都有 1 例乳糜胸;喉返神经损伤 6 例在纵隔淋巴结取样组,5 例在纵隔淋巴结清扫组;胸管拔除时间和住院时间两组均无差异。

第 2 节　Ⅰ期和Ⅱ期(非 T_3N_0)非小细胞肺癌的外科治疗

一、肿瘤外科原则

非小细胞肺癌外科切除的目的,是达到完全切除原发肿瘤,肉眼无肿瘤残留并取得镜下无瘤的边界。这种情况称为肺癌的完全性切除(complete resection)。手术切除是早期非小细胞肺癌的主要治疗手段,而是否达到完全切除则是决定预后的主要因素。不完全切除(incomplete resection)几乎不能给患者带来生存好处,因此,只有肿瘤能够完全切除的患

者才适合择期的手术治疗，这包括了 $T_{1\sim2}N_{0\sim1}$ 和选择性的 N_2 病变。

在外科手术过程中必须遵循无瘤原则以达到完全性切除并完成最终的 TNM 分期[17]。其基本原则包括：

肿瘤及其肺内的淋巴引流通道应尽可能一同切除。

肿瘤必须完整切除，应避免横断肿瘤和防止癌细胞溢出。

受侵的邻近结构应连同肿瘤整块切除(en bloc resection)，并取得无瘤的手术边界。

所有患者必须进行同侧纵隔淋巴结的系统性取样活检(systematic sampling)或完全清扫(complete dissection)。

二、Ⅰ期病变($T_{1\sim2}N_0$)

按照 Mountain 1997 年修订的国际肺癌分期，Ⅰ期非小细胞肺癌是指原发肿瘤没有累及胸壁、膈肌、纵隔胸膜和心包，肿瘤侵及主支气管但距隆突 2cm 以上，没有引起全肺不张或阻塞性炎症，没有肺内卫星结节，没有引起恶性胸水。它的最大特点是没有肺门和纵隔淋巴结的转移。Ⅰ期非小细胞肺癌进一步分为ⅠA($T_1N_0M_0$)和ⅠB($T_2N_0M_0$)。T_1 定义为：肿瘤最大径≤3cm，周围被肺实质或脏层胸膜包绕，肿瘤没有累及主支气管，如图 11-3。T_2 定义为以下任何一点：肿瘤最大径>3cm，或累及主支气管但距隆突≥2cm，或累及脏层胸膜，或扩展到肺门的肺不张或阻塞性炎症，但不累及全肺，如图 11-4。

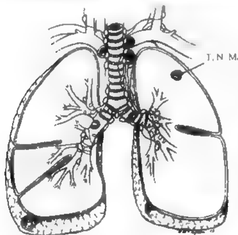


图 11-3　ⅠA 期($T_1N_0M_0$)

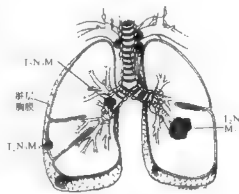


图 11-4　ⅠB 期($T_2N_0M_0$)

中山大学肿瘤医院连续 1757 例肺癌手术病例[18]，Ⅰ期(N_0)非小细胞肺癌 428 例，占 24.4%；其中 $T_1N_0M_0$(ⅠA)25 例，占 1.4%，$T_2N_0M_0$(ⅠB)403 例，占 22.9%。Mountain[7] 报告 5319 例肺癌，Ⅰ期(N_0)非小细胞肺癌 1060 例，占 19.9%；其中 $T_1N_0M_0$(ⅠA)511 例，占 9.6%；$T_2N_0M_0$(ⅠB)549 例，占 10.3%。

外科治疗是该期肺癌治疗的首选手段。肺叶切除术是该期肺癌外科治疗的标准术式。对高龄或肺功能受损患者，有的外科医生主张采用局限性切除。袖状肺叶切除术在特定情

形下能够代替全肺切除术达到不但完全切除肿瘤而且保存患者肺组织的目的，该期肺癌较少采用全肺切除术。

这一期肺癌的外科疗效较满意。来自 Mayo Clinic 的报道(1981)[19]，225 例 T_1N_0 肺癌的 5 年生存率达 80%；材料还显示，T 分期(T_1 vs T_2)、手术时的年龄(<70 vs >70)、性别和手术方式(局限性切除和肺叶切除 vs 全肺切除)是决定预后的因素，但与组织学类型无关。Thomas 和 Rubinstein[20]回顾了 LCSG(The North American Lung Cancer Study Group)907 例 T_1N_0 患者，中位生存期为 8 年，中位复发时间包括第二原发癌为 7.5 年。最常见的转移部位依次为脑、骨和纵隔。复发率随时间递减而第二原发癌发生率随时间增加。如何防止和及时发现复发和第二原发癌是临床医生所面临的问题。

在这一期肺癌中，有时会采用肺的局限性切除。其原因大致可分为两大范畴：①患者肺功能受损不能耐受标准肺叶切除术；②外科医生认为局限性切除对早期小病灶已经足够(intentional)。局限性切除包括肺段切除、楔形切除、精确电切除(precision-cautery dissection)和电视胸腔镜下局限性切除。其疗效报道见表 11-4 和表 11-5[21~28]。

表 11-4　作为妥协性手术的局限性切除

作　者(年)	病人数	5 年生存率(%)
Bennett(1979)[21]	31(段切除)	36
Hoffman(1980)[22]	33(楔形)	25
Kutschera(1984)[23]	57	23
Errett(1985)[24]	100(楔形)	69
Miller(1987)[25]	32	31

表 11-5　作为意向性手术的局限性切除

作　者(年)	病人数	5 年生存率(%)
Read(1990)[26]	113	85
Pastorino(1991)[27]	61	55
Kodama(1997)[28]	63	93

近年的两篇报道对局限性切除的疗效评价有参考价值。一篇是 1994 年发表的 Ruch-Presbyterian-St. Luke 医学中心 173 例 I 期非小细胞肺癌的回顾性研究[29]，其中肺叶切除 105 例，肺段切除 68 例。局部复发率肺叶切除 4.9%，肺段切除 22.7%；5 年生存率肺叶切除 63%，肺段切除 45%($P \leq 0.035$)。另一篇是 LCSG 1995 年发表的 247 例 T_1N_0 非小细胞肺癌的前瞻性对照研究[30]，其中肺叶切除 125 例，肺段切除 82 例，楔形切除 40 例。局部复发率肺叶切除 5%，局限性切除 17%，复发率后者是肺叶切除的 2.4 倍($P=0.016$)。局限性切除组总的死亡率增加 30%，肿瘤死亡率增加 50%，而且没有显示出远期(12～18 个月)肺功能优势和围手术期合并症的减少。5 年生存率肺叶切除组优于局限性切除组，但未能达到统计学显著性差异($P=0.062$)。

在预后因素的探讨中，Martini(1995)[31]报道，肿瘤大小是影响预后的重要因素。T_1N_0 肺癌 5 年生存率 82%，10 年生存率 80%；T_2N_0 肺癌 5 年生存率 80%，10 年生存率 68%($P \leq 0.0004$)。60%的复发发生在术后头两年，34%的病人出现第二原发癌。

LCSG 的材料显示[32,33]，组织学类型是决定该期肺癌预后和复发时间的另一因素。外科治疗 T_1N_0 鳞癌的 5 年生存率为 83%，腺癌的 5 年生存率为 69%($P=0.02$)；T_2N_0 鳞癌的 5 年生存率为 64%，腺癌的 5 年生存率为 57%。肿瘤的复发在非鳞癌患者中更常见[34]。

Macchiarini[35]在完全切除的 T_1N_0 非小细胞肺癌多因素分析中指出，肿瘤大小与预后无明显相关，血管侵犯和有丝分裂指数是重要的预后指标。Ichinose[36]的研究显示，I 期肺癌肿瘤大小不能单独作为重要的预后指标，而分化程度和 DNA 的倍体状态显著影响生存，即使是非常小的肿瘤也存在着潜在的局部和全身转移的机会。

Ishida(1990)[?]报道<3cm(T_1)非小细胞肺癌221例，5年生存率随肿瘤大小的增加而减少，原因归咎于淋巴结的隐性转移。肿瘤≤1.0cm，淋巴结转移率为零。肿瘤1.1～2.0cm：N_1占5[illegible]，N_2占12[illegible]。肿瘤2.1～3.0cm：N_1占12[illegible]，N_2占25[illegible]。在63例区域淋巴结转移的患者中，28.6%出现跳跃转移(skipping metastasis)。因而为了达到完全切除的目的，肺叶切除术及区域淋巴结的系统取样活检或清扫仍然应该作为Ⅰ期非小细胞肺癌外科治疗的标准术式。

关于这一期非小细胞肺癌是否需要进行完全纵隔淋巴结清扫，Sugi[?]的前瞻性随机对照研究将115例最大径<2cm的外周型肺癌随机分成淋巴结取样和淋巴结清扫两组，结果显示，淋巴结取样组5年生存率84[illegible]，淋巴结清扫组5年生存率81[illegible]，两者无统计学显著性差异。Izbicki[?]的前瞻性随机对照研究报道，169例可手术非小细胞肺癌随机分成淋巴结取样和淋巴结清扫两组，结果显示：N_1病变5年生存率两组无差异。但如何在治疗前准确地确定淋巴结的状态需要进一步的研究。吴一龙等[?]的研究显示，Ⅰ期非小细胞肺癌淋巴清扫组的5年生存率82.2[illegible]，高于采样组的[illegible]7.5[illegible](P=0.0251)。术前纵隔镜检查有助于除外N_2病变，PET或电视辅助胸腔镜技术(VATS)协助诊断N_2的合理性有待进一步的探讨。目前American College of Surgeons Oncology Group(ACOSOG)正在组织一个Ⅰ期和Ⅱ期肺癌系统性淋巴结取样活检与系统性淋巴结清扫术疗效比较的前瞻性随机对照研究，希望能得出进一步明确的结论。

三、非T_3N_0Ⅱ期(N_1)非小细胞肺癌

该期肺癌的特点是肺内或肺门淋巴结发生转移但不累及纵隔淋巴结，外科疗效较Ⅰ期显著降低，总生存率40%～60%[?]。中山医科大学肿瘤医院连续1[illegible]例肺癌手术病例[?]，Ⅱ期(N_1)非小细胞肺癌419例，占23.8%；其中$T_1N_1M_0$(ⅡA)2[illegible]例，占[illegible]；$T_2N_1M_0$(ⅡB)138例，占7.9%。Mountain报告5319例肺癌，Ⅱ期(N_1)非小细胞肺癌451例，占8.4%；其中$T_1N_1M_0$(ⅡA)76例，占1.4%；$T_2N_1M_0$(ⅡB)288例，占5.4%[?]。修订后的国际肺癌分期(1997)将$T_3N_0M_0$归入ⅡB期。

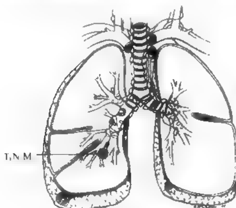


图11-5　ⅡA期($T_1N_1M_0$)

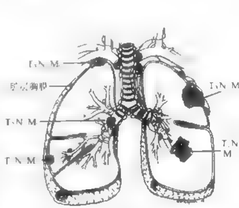


图11-6　ⅡB期($T_2N_1M_0$、$T_3N_0M_0$)

为了达到完全切除的目的，该期非小细胞肺癌患者全肺切除术的比例明显增加。Martini[40]报道，25%的Ⅱ期(N_1)肺癌需要全肺切除是因为原发肿瘤的位置、大小或者是肺门淋巴结受累。在一些情况下，支气管成形术能够取代全肺切除术。当淋巴结累及支气管或邻近的肺动脉时，支气管袖状肺叶切除或者加上肺动脉的袖状切除不但能够完全切除肿瘤而且还可保存肺组织。许多文献显示支气管成形术的疗效与全肺切除的疗效一致[41,42]。如果右下肺叶肿瘤累及位于中叶开口的淋巴结或者上下叶的肿瘤侵犯中叶，往往需要双肺叶切除。对叶间淋巴结(interlobar lymph node)发生转移的患者，许多外科医生采用全肺切除术，目的是防止肿瘤在肺内遗漏。但也有一些外科医生为了保护患者的肺功能以及减少手术死亡率和合并症，如果病灶允许主张采用支气管成形术。手术应保证无肿瘤残留，是否完全切除与预后有直接的关系。术中手术切缘的冰冻切片(如支气管切缘或肿瘤跨叶侵犯的切缘)有助于防止肿瘤残留，一旦报告阳性，应及时扩大切除范围。

这一期的病变尤其是肺门淋巴结受累时一般主张同时进行纵隔淋巴结的清扫，因为该期肺癌纵隔淋巴结的隐性转移率达25%。Martini[43]认为与系统性淋巴结取样术相比，系统性纵隔淋巴结清扫术提高了完全切除的机会，极少发生并发症，但手术时间只增加20～30分钟。关于纵隔淋巴结清扫术是否提高生存率尚有争议，但系统淋巴结取样活检或清扫提高分期准确性已得到共识。Keller[44]报道了东部肿瘤协作组(ECOG，Eastern Cooperative Oncology Group)的非随机研究，系统性淋巴结取样术与系统性纵隔淋巴结清扫术在肺癌分期中具有一样的效用，但完全纵隔淋巴结清扫术发现更多水平N_2的病变，而且对Ⅱ和ⅢA期右肺癌有提高生存率的价值。Izbicki[38]的前瞻性随机对照研究显示，对N_1或单一水平受累的N_2病变，纵隔淋巴结清扫术提高无复发生存率(relapse free survival)，但对总生存率无影响。最近吴一龙等[39]的研究则肯定了纵隔淋巴结清扫术对总生存率的积极作用。这一问题的争论还有待大宗的前瞻性随机研究来进一步的确认。

这一期非小细胞肺癌由于肺门淋巴结受累，预后明显较Ⅰ期为差，说明淋巴结受累是影响预后的最主要因素。Izbicki等报道[45]，生存率不仅与肺门淋巴结转移有关，而且与淋巴结受累的数目也有关系。有报道小于5cm的肿瘤预后较好[31]。LCSG的研究显示[46,47]，鳞癌的预后比非鳞癌好。随着肺癌分子生物学研究的深入，一些肿瘤标记物如ras癌基因、Her-2/neu、p53、pter33等对预后的预测作用也受到关注[48]，其临床应用价值待进一步的研究来阐述。

四、几个特殊问题的讨论

1. 孤立性肺部结节

孤立性肺部结节(solitary pulmonary nodule)通常定义为<3cm肺实质内孤立的圆形或卵圆形结节，不伴有支气管阻塞。大多数患者无症状，经常在体格检查时发现。其诊断和治疗常使临床医生进退维谷。详细的病史询问包括吸烟史和既往肿瘤史以及系统的体格检查能给诊断提供线索。应该强调对比既往的X线胸片，如果病灶间隔两年无变化常提示良性病变。CT和PET对鉴别良恶性疾病极具价值[49]，致密的结节、爆米花样或薄片状钙化灶是良性病变的影像特征。PET的SUV>7常提示恶性病变，但对细支气管肺泡癌的诊断较差。CT引导的经皮穿刺或经支气管穿刺能够取得组织学或细胞学的证据。

如果诊断仍有疑问，可进行开胸或者是胸腔镜下的活检，必要时还可行楔形切除、肺段切除甚至肺叶切除，以达到诊断和治疗的目的。

2. 隐性肺癌

隐性肺癌(occult lung cancer)是指 X 线胸片无异常但痰细胞学阳性的肺癌，占所有肺癌病人不到 1%[50]。患者通常在普查中发现或者是有血痰但无异常 X 线征而在痰中查及鳞癌细胞。治疗前应该彻底检查呼吸道和消化道，1/3 的患者实际上患有头颈癌。完成头颈检查后应行纤支镜仔细检查近端和远端气道，如果有病灶应行活检。如果支气管内无肿物，应行段支气管冲洗和刷检。新近的技术可以帮助检测隐性肺癌，这些技术包括荧光支气管镜检测非典型性增生(dysplasia)和早期肺癌[51]。据报道这些技术比常规纤支镜多检出 50%的早期肿瘤。除了原位癌或者是微小的浅表浸润癌外(＜1cm×1cm)，隐性肺癌首选外科治疗，这种情形通常适合采用保留肺实质的支气管成形技术，因为肿瘤经常发生在大的气道。隐性肺癌外科切除的长期生存报道接近 100%，尽管复发很少见，但是 45%的病人会在呼吸道或消化道出现新的原发癌，所以，术后应进行内镜的追踪复查。

3. 第二原发癌(second primary cancer)

肺癌切除术后大约每年有 1%的危险出现第二原发癌(second primary cancer)，尤其是早期肺癌。Shields 等[52]报道 535 例肺癌切除术后 5 年第二原发癌的发生率为 7.6%，10 年为 10%。Mayo Clinic 的报告[53]，346 例手术切除的 I 期非小细胞肺癌，第二原发癌的发生率为 10%。Feld 等(LCSG)[54]报道 390 例手术切除 I 或 II 期非小细胞肺癌，首次复发部位 13%在同侧，26%在对侧。非鳞癌的复发率几乎是鳞癌的两倍。DNA 流式细胞检查和 DNA 指数有助于判断是复发或是新的原发癌。

80%的第二原发癌没有症状，大多数在随访中发现，从而体现了术后定期随诊的必要性。吸烟增加第二原发癌的危险性。第二原发癌的评估和治疗与首发肿瘤相似。如果病灶局限应积极手术治疗。大约 1/3 的第二原发癌有机会再次手术，肺功能储备是影响手术的主要原因。手术方式包括楔形切除、肺段切除、肺叶切除或残余肺切除，视患者肺功能而定。区域淋巴结取样或清扫应予考虑。

第二原发癌术后 30 天死亡率有所增高，术后合并症有报道超过 30%，术后死亡率 4.5%～9.3%，5 年生存率和 10 年生存率分别为 30%和 20%。局限性切除的预后较差。可能与肿瘤残余、肺功能差、高龄等因素有关，因此，应权衡保存肺组织与肿瘤复发危险的关系。一些作者报道，间隔时间超过 2 年的第二原发癌预后较好[55,56]。

4. 辅助治疗和新辅助治疗

尽管手术完全切除能给患者带来长期生存的疗效，但一部分患者术后还存在着复发和转移的机会。大约 1/3 的 I 期非小细胞肺癌治疗失败，在失败模式中，绝大部分为远处转移，常见部位依次为脑、骨、同侧或对侧肺、肝和肾上腺。局部复发不到 10%，80%的复发转移发生在术后头两年内。II 期非小细胞肺癌术后复发或转移超过 50%，同样以远处转移为主。腺癌较鳞癌更易远处转移，因此，术后辅助性的全身治疗理应受到重视，尤其是淋巴结受累时。不少研究对术后辅助放疗或辅助化疗的价值进行了探讨，但 Meta 分析的

结果显示[57]，术后辅助放疗或化疗并没有给完全切除的Ⅰ或Ⅱ期非小细胞肺癌带来明显的生存好处。新近的一些前瞻性随机研究寄希望于新一代的化疗药物，如紫杉醇（paclitaxel）、紫杉特尔（docetaxel）、长春瑞滨（vinorelbine）或吉西他滨（gemcitabine）等，因其在晚期非小细胞肺癌的联合使用疗效优于以往的含顺铂方案[58]。

相比之下，新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy）在局部晚期非小细胞肺癌的临床研究结果及其应用前景[59,60]，使得这一策略正在被推广到早期患者中，一些前瞻性的随机研究正在进行，BLOT（Bimodality Lung Cancer Oncology Team）的Ⅱ期临床研究结果显示[61]，紫杉醇＋卡铂（carboplatin）两个疗程在ⅠB和Ⅱ期非小细胞肺癌的有效率为59%，超过90%的病例获得完全切除。Ⅲ期临床研究将进行该方案术前化疗＋手术与单独手术治疗ⅠB和Ⅱ期非小细胞肺癌的随机对照。Depierre 等[62]的研究显示，新辅助化疗对早期非小细胞肺癌更为有益。

5. 改良开胸手术切口的临床应用

胸部肿瘤切除术中常规使用的传统后外侧切口至少要横断胸壁两块主要肌肉——背阔肌（m. latissimus dorsi）和前锯肌（m. serratus anterior）。这样的大切口往往与术后切口感染、伤口疼痛以及肩部上肢的活动功能受限有直接的关系，延长患者术后住院和恢复时间，并且影响到患者术后的生活质量和功能状态。随着高科技影像技术的进步和外科分期的应用（如纵隔镜技术在肺癌手术前分期的应用），术前病变范围已得到充分的估计；同时，麻醉管理技术（如双腔通气导管的使用）和外科工具的改进，使得对手术操作空间的要求减少，尤其对早期肺癌并非所有患者都需要大切口的手术模式。近年出现的微创外科概念包括电视辅助胸腔镜手术，反映了临床医师和患者对减少手术创伤的要求，但这类手术对恶性肿瘤远期生存率的影响还有待进一步随机性研究来阐述。实际上，根据患者病情和局部解剖知识对手术切口进行合理的设计，能够大为减轻切口的创伤程度。美国胸部肿瘤的外科治疗已经广泛采用改良的手术切口，国内学者也在这方面作了探讨和报道[63]。

常用改良开胸手术切口的方式：

（1）前外侧切口　患者45°侧卧位，同侧上肢固定于手术床头架上。沿第Ⅴ前肋间做弧形切口长约15cm（女性沿乳房下皱褶），内至胸骨旁2cm外至腋前线。切开皮肤皮下组织，切断胸大肌在肋骨上的附着纤维，外侧至前锯肌前缘，于锯齿状头之间将前锯肌纤维与胸壁分离，用拉钩将前锯肌向后外牵拉，暴露肋间肌，经第Ⅳ或Ⅴ肋间进胸。剪断第Ⅳ或Ⅴ肋软骨以增加切口的暴露程度，用一肋骨牵开器于肋间隙纵向牵开肋间，再用另一肋骨牵开器或自动拉钩横向牵开切口。关胸前用可吸收缝线将剪断的肋软骨对齐缝合。

（2）腋下直切口　保留胸壁肌肉的切口（muscle sparing thoracotomy）　患者90°侧卧位，同侧上肢固定于手术床头架上，以腋中线与所取肋间（第Ⅴ或第Ⅵ肋间）的交点为中点分别向上和向下各延长5cm做皮肤切口约10cm，切开皮下及筋膜组织。分别于背阔肌前缘和前锯肌后下缘将两块肌肉与胸壁做部分分离，并用拉钩将这两块肌肉分别向后和向前拉开，暴露肋间肌，经第Ⅴ或第Ⅵ肋间进胸。

（3）保留前锯肌的后外侧切口　患者90°侧卧位（同传统后外侧切口），自腋后线起沿肩胛骨下1～2cm做皮肤切口13～15cm，切开皮下组织，切断背阔肌后外部分，暴露其下的背部筋膜及前锯肌后部，切开背部筋膜，于前锯肌后缘将该肌肉与胸壁分离，暴露肋

间肌，经第Ⅴ或第Ⅵ肋间进胸。可剪断一根后肋以增加切口的暴露程度，关胸前用可吸收缝线将剪断的肋骨对齐缝合。

改良的胸部切口要求术者熟悉术野局部解剖、切口大小应合理，必须保证足够的探查和操作空间。切口长度一般为 10～15cm，切口面积至少保证手术者单手进胸彻底探查。麻醉管理技术是保证手术顺利完成的重要条件，建议采用双腔通气导管气管插管(double lumen tracheal cannula)，术中健侧肺通气，患侧肺萎陷，以腾出操作空间。手术者应佩戴头灯增加照明。手术操作要求动作轻柔，避免误伤。一旦出现大出血，应及时延长切口控制出血。我们的经验，这类切口能够顺利地完成常规的肺叶切除术和区域淋巴结的清扫。还可进行支气管成形手术和胸段食管癌的游离及其淋巴结清扫。乳房下前外侧切口尤其适用于女性，具有隐蔽切口和保护外观的优点。与传统后外侧切口相比，改良切口拆线时间和术后住院时间明显缩短，切口疼痛程度大为减轻，上肢和肩部的活动功能改善。疼痛的减轻和胸壁辅助呼吸肌的保护有利于患者术后咳痰和早期肺功能的恢复，并且提高以后的生活质量和功能状态，尤其对体力劳动者、军人、运动员等更为必要。

改良切口的不足之处主要是切口小，手术时间相对延长。对于大肿瘤(＞5cm)或中央型肺癌会增加手术难度，一般不建议采用。同时，对外科基本功的要求也较高，不易为初学者掌握。由于使用一些价格较贵的手术器械[止血钛夹(titanium clip)、直线型切割器(linear cutter)]，手术费用也会相对增加。

第 3 节　肺癌的扩大切除

1959 年，Chamberlain 提出肺癌的“扩大切除”(extended resection)一词，主要针对局部晚期肺癌侵犯胸壁、膈肌以及纵隔内结构包括气管、食管、大血管和心脏，试图通过外科技术达到完全切除局部肿瘤的目的。近年来，肿瘤的基础与临床有四个方面的进展：①对肺癌术中和术后病理生理机制的理解和认识的深入及扩展，麻醉管理技术的进步和药物的更新，监护设施的完善以及外科技术的提高；②肿瘤临床病理分期体系(TNM)的建立和修正，高清晰度影像设备的使用和分期手段准确性的提高；③对肿瘤生物学行为认识的加深；④辅助治疗手段(放、化疗)尤其是近年新辅助治疗概念的临床应用。随着上述认识的不断发展，使得外科医生能够恰当地选择病例并结合其他治疗手段，实现肿瘤的完全切除并取得较好的远期生存效益。

一、胸壁切除与重建

按照 Mountain[7]1997 年修订的肺癌国际分期，外围型肺癌直接侵犯壁层胸膜或肋骨或胸壁软组织定义为 T_3，如图 11-7，占所有可手术切除肺癌的比例不到 8%。1947 年，Coleman 报道了 5 例肺癌加胸壁 en bloc 切除，手术死亡 1 例，术后随访，1 例存活 8 年，另 1 例存活 13 年。第一次证实了手术的合理性并体现远期生存价值。随着外科技术和修复材料的改进，手术安全性和疗效进一步得到肯定，有的外科医生已经不把肺癌侵犯胸壁归入扩大切除之列。

手术前需要判断胸壁是否受累，患者的主诉往往是最可靠的提示。胸壁的不适可以从模

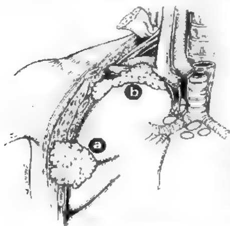


图11-7 侵及胸壁的T_3肺癌

糊的钝痛到定位确切的疼痛，出现胸壁症状的患者几乎都有不同程度的胸壁受累。偶然间也有胸壁受累但不伴有任何胸壁症状的病例，多数仅限于肋间肌或骨膜侵犯。但仍无证据显示胸壁症状与手术切除率或生存率相关。

CT在协助判断胸壁侵犯具有参考价值，尽管单纯的粘连和真正的侵犯在CT下很难鉴别。Ratto[64]在112例关于肿瘤侵犯胸壁的CT诊断标准的前瞻性研究中发现，只有胸膜外脂肪层的消失和肿瘤-胸膜接触面与肿瘤直径的比例≥0.9，才能比较准确地判断肺癌的胸壁侵犯。

MRI在T_2相能够显示胸膜外脂肪层的破坏，但根据Radiology Diagnostic Oncology Group的报告[65]，其诊断胸壁侵犯的准确性并不优于CT。

由于胸壁切除是一种创伤性较大的手术，手术前应该取得明确的组织学证据。纤维支气管镜检查以及冲洗和刷检、支纤镜后的痰细胞学检查甚至经支气管的穿刺细胞学检查对诊断都有一定的辅助意义。由于胸壁侵犯多见于外周型肺癌，许多外科医生选择经皮肺肿物穿刺。21～22号(gauge)细针穿刺诊断的准确性达8[illegible]%～95%。肿瘤沿胸壁针道种植确有发生但极为罕见。为了降低细针穿刺的假阴性或假阳性率，建议采用14号针进行胸壁受累时的穿刺活检以获得明确的组织学诊断。

肺癌胸壁切除同样必须强调完全切除的重要性，能否完全切除与预后直接相关。手术达到完全切除的5年生存率文献报道大多在15%～40%之间，不完全切除的病例极少能够存活5年，即使术后辅助治疗也未能延长生存期。

在肿瘤完全切除的病例中，区域淋巴结尤其是纵隔淋巴结的状态是影响预后最重要的因素。T_3N_0患者，5年生存率22%～56%；T_3N_1患者5年生存率0%～38.4%；T_3N_2患者，5年生存率0%～15%[65]。尽管CT和PET对纵隔淋巴结的评估极有价值，但与病理诊断仍有一定的差距，其准确性仍然不能取代纵隔镜。随着近年新辅助治疗策略及纵隔镜技术在肺癌临床实践中的应用，我们建议对T_3肿瘤术前应常规进行纵隔镜检查。N_0～N_1患者可积极采用手术治疗；N_2患者应首选新辅助治疗，是否进行手术应视新辅助治疗的疗效而定，新辅助化疗无效的N_2，手术治疗与非手术治疗疗效无显著性差异；N_3患者不宜手术治疗。表11-6概括了近20年肺癌侵犯胸壁的外科疗效[65]。

表11-6 侵犯胸壁的非小细胞肺癌完全切除术后的5年生存率

作者	例数	死亡率	总生存率	5年生存率		
				N_0	N_1	N_2
Patterson，1982	30	8.5	38	45	17	0
Piehler，1982	66	15	33	54	7	7
Paone，1982	32	3.1	35	35	0	NS

续表

作　者	例　数	死亡率	总生存率	5 年生存率		
				N_0	N_1	N_2
McCaughan,1985	77	4	40	56	21	0
Ricci,1987	77	7.8	15	22	12	8
Allen,1991	52	3.8	26	29	11	—
Albertucci,1992	21	9.5	40	50	NS	0
Shaw,1995	55	3.4	34	44.7	38.4	0
Downey,1999	175	6	32	49	27	15
合计	585	6.8±4.1	32.6±8.4	42.8±12.1	14.6±12.2	4.3

注:NS:未提及;—:没有病例

手术的目的是完全切除肿瘤包括受累的胸壁和区域淋巴结,同时通过缺损胸壁的修复而维持正常的呼吸生理功能。除了肿瘤侵犯胸廓上口或胸骨需要另设计手术切口外,大部分情况下都可选择标准的后外侧切口。应选择远离肿瘤边缘的肋间进胸,伸手探查清楚胸壁受累范围后才开始进行胸壁的切除,这样既可避免术中切破肿瘤导致癌细胞的溢出,也可避免胸壁修复时修复材料直接置于切口之下。胸壁的切除范围至少应包括受累肋骨或肋间软组织上下各一肋及相应的肋间肌,侧缘应在 3～5cm 以上。术中必须采用快速冰冻切片来确定切缘是否无瘤以保证完全切除。一般不需要切到胸壁表面的肌肉或皮下组织。为了方便操作,在游离受累胸壁后可先行肺楔形切除,把胸壁和肺肿瘤取出后再行剩余的肺叶切除术和肺门纵隔淋巴结清扫术,但也有文献报道这种不连续切除会影响生存率[64]。所以,标准的切除模式应该是受累胸壁部分与肿瘤所在肺叶的连续整块切除(en bloc resection)。

在后上胸壁,由于肩胛骨的遮盖作用,第Ⅴ后肋以上的胸壁切除不需要用人工替代物来修复缺损,但如果切除范围超过第Ⅴ后肋以下则应予修复,否则,肩胛骨在移动过程中有可能会反插入肋骨后引起剧烈的疼痛。对于大的缺损,尤其是胸壁前外侧下部,由于表面无大肌群覆盖,切除后往往需要人工材料加以修复以保证胸廓的稳定性。

修复材料多采用 Marlex 网、Prolene 网或 Gore-Tex 补片。Marlex 网的优点在于允许周围组织向网眼内生长,减少潜在的感染机会。对于小的缺损,可用双层的 Marlex 网覆盖,用不可吸收的缝线缝固在周围组织上。大的缺损,可在双层网的中间加进骨水泥增加硬度,即所谓的"Marlex 三明治"。Macchiarini 等[67]介绍了一种缺损胸壁的解剖性修复方法,在胸壁切除后,Marlex 网置于肋骨下面并缝固于周围组织,然后用 28 号的硅胶胸管按切下的肋骨长度剪裁,其两端将分别接在已切除的肋骨断端,取代切除的肋骨,骨水泥灌进胸管中。待其冷却变硬,将其置于 Marlex 网上,再用不可吸收的缝线与留下的正常肋骨断端缝固。Gore-Tex 补片可以防水,适合于全肺切除术后使用,这种材料比 Marlex 网或 Prolene 网更加柔软和方便使用。胸壁修复后一般不需要胸壁引流。

如果肿瘤侵犯仅限于壁层胸膜,可采用胸膜外切除的方法[68],但有可能增加局部复发率并减低 5 年生存率[69]。因此,有的外科医生采用了壁层胸膜连同肋骨间软组织包括肋间肌及肋骨骨膜一起切除的方法,惟独留下光光的肋骨,形如鸟笼(又称 bird cage

resection)。值得借鉴。

为了降低术后局部复发率,曾有人提出常规术后放疗。但文献显示,在完全切除的患者,术后放疗不能提高生存率,因而仅在外科切缘镜下仍有肿瘤残余时选择。同样 van Velzen 等[70]报道术后化疗也不能提高完全切除的 T_3N_1 的 5 年生存率。

二、肺上沟瘤

肺癌侵犯胸膜顶因其位置特殊具有独特的特点:①这一位置的肿瘤很难通过常规的 X 线胸片来评估,所以经常被忽略。②由于靠近臂丛、锁骨下血管和椎体等结构,技术上难以进行广泛切除,因而难以达到完全切除的目的。③由于靠近这些结构,局部晚期肿瘤往往需要新辅助治疗或辅助治疗。

“肺上沟瘤”(superior sulcus tumor)一词最先由 Pancoast 提出,又称 Pancoast 瘤。1956 年,Chardock 和 MacCallum 成功地进行了第一例 Pancoast 瘤的外科切除,并予术后放疗 65Gy,患者生存超过 5 年,这引起了对 Pancoast 瘤外科切除的兴趣。1954 年,Haas 等报道了对 Pancoast 瘤进行放疗,能够显著地缓解上肢和肩部的疼痛并延长生存期。这种肿瘤的放射敏感性也进一步被随后的其他报道所证实,单独接受放疗有患者存活 5 年。1961 年,Shaw 等报道了术前放疗加手术治疗 Pancoast 瘤,此后放疗与手术的结合成了 Pancoast 瘤的标准治疗模式。

并非所有的 Pancoast 瘤都出现 Pancoast 综合征,但肩背部的疼痛是 Pancoast 瘤最常见的症状,经常比诊断早半年出现。疼痛的位置起初沿着肩胛骨的脊柱缘,当 C_8 和 T_1 神经根(两者组成臂丛下干)受累时,疼痛变得持续、加重同时向上肢尺侧放射,影响到前臂和无名指及小指。这种疼痛的变化特点提醒临床医生对患者进行胸部 X 线检查。当颈部交感神经星状节受累时,患者出现上睑下垂和瞳孔缩小(Horner 综合征),提示肿瘤可能侵犯椎体且预后不良。疼痛继续进展,患者常常需要健侧上肢来托患侧肘部以减轻对臂丛的牵拉。这时还会见到小鱼际肌的萎缩和手无力。体重减轻和疼痛引起的失眠也很常见,但咳嗽、血痰和气促则较少见。当发生前斜角肌淋巴结转移时,锁骨上或下颈部可触及肿物。

Pancoast 瘤在普通的 X 线胸片上表现为肺尖部的均匀致密影,往往需要 CT 对其影像特征和与周围结构的位置关系作进一步的评估。通常靠后的 Pancoast 瘤极少侵犯锁骨下血管,除非到了病变的晚期,而靠前的 Pancoast 瘤则较早累及锁骨下血管,在这种情形下,锁骨下动、静脉造影有助于判断肿瘤与血管及其所属分支的关系。研究表明,MRI 比 CT 更准确地反映 Pancoast 瘤与锁骨下血管、臂丛、肋骨和椎体的位置关系。

治疗前应尽可能明确诊断,应与该部位的其他肿瘤或疾病相鉴别。如后纵隔和臂丛的神经源性肿瘤、甲状腺肿物、淋巴瘤和锁骨下动脉或腋动脉的动脉瘤等。小细胞肺癌也可出现在该区域,但应与胸壁 Askin 瘤、淋巴瘤、第Ⅰ或第Ⅱ肋的浆细胞瘤相鉴别。另外,该部位的细菌性或真菌性疾病也能引起类似 Pancoast 瘤的症状和体征。由于 Pancoast 瘤大多属外围型肺癌,纤维支气管镜仅能够诊断 10%~30%的病例,CT 引导的经皮肺肿物穿刺活检是许多外科医生首选的诊断措施,可根据肿瘤位置选择进针部位,肺尖部浅表的小肿瘤也可以选择经颈穿刺。

同其他肺癌一样，准确的分期是制定合理治疗方案的前提。如果肿瘤仅侵犯壁层胸膜、肋骨和肋间肌，应视为T_3；仅限于T_1神经根的感觉异常不应视为T_4，尤其是术前放疗后症状消失或在手术时T_1神经根仍然能够保留者。如果肿瘤直接侵犯椎体（包括出现Horner综合征）或出现臂丛受累而导致的上肢运动功能异常或出现锁骨下血管受累，则应视为T_4。对于Pancoast瘤，许多外科医生主张术前常规纵隔镜检查以了解纵隔淋巴结状态，但也有外科医生认为只有在CT下纵隔淋巴结≥1.0cm时才选择。我们主张术前纵隔镜检查应在这类患者中常规进行，因为Pancoast瘤的手术无论是技术难度或术后合并症，都属高风险手术，应仔细权衡手术的收益和风险比例，避免不完全切除或风险大于收益的手术，减少人为的外科创伤。对于N_2病变，应予新辅助治疗以提高疗效；对于N_3病变，由于5年生存率几乎是零，一般情况都放弃手术。

手术切口的选择和设计是Pancoast瘤手术的重要步骤之一。位置靠后的肿瘤，通常采用后外侧切口+肩胛骨内侧缘切口，如图11-8。先于腋前线至肩胛下角下方做后外侧切口，切开皮肤及皮下组织，切断背阔肌和部分后侧的前锯肌，并根据术前CT或MRI选择肿瘤下缘下1～2后肋正常的肋间进胸，伸手探查清楚病变范围和手术切除的可能性包括所要切除的肋骨数目以及是否侵犯椎体或锁骨下血管。手术切除一旦确定，皮肤切口随即沿肩胛骨内侧缘向后上延长至C_7或C_8棘突水平。切断斜方肌和大、小菱形肌，将肋骨牵开器下端置于胸壁肋间切口处，上端置于肩胛骨下角，把肩胛骨向外上掀起，分离肩胛下筋膜和疏松结缔组织，暴露后上胸壁。在第2肋骨水平切断后斜角肌，在第1肋骨水平切断中斜角肌，必要时切断前斜角肌，暴露胸廓上口。沿脊柱旁T_1～T_3水平分离骶棘肌，暴露胸椎横突和脊肋角。胸壁切除通常从外侧界开始，切除边界应距离肿瘤边缘3～5cm，下界应包括一根未受侵犯的肋骨，内侧界靠下方的肋骨如果距离肿瘤边缘3～5cm以上，可以在脊肋角处切断。靠上方的肋骨（第1或第2肋）往往需要用骨膜剥离器把肋骨颈和肋骨小头分别从相应的胸椎横突和椎体上分离。如果肿瘤靠近椎体，可以用骨凿将胸椎横突和部分椎体一起切除，如图11-9，但切除横突会增加脊柱侧凸的机会，尤其是切除肋骨超过三根时。与第1后肋游离后，即可显露T_1神经根，小心结扎切断，此时应特别注意防止脑脊液漏，沿T_1神经根向上，在其与C_8汇合处再次切断。注意避免损伤锁骨下血管。



图11-8 后外侧切口沿肩胛骨内侧缘向后上延长至C_7或C_8棘突水平

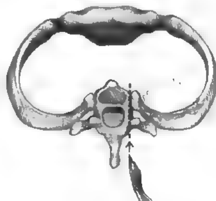


图11-9 胸椎横突和部分椎体一起切除

胸壁切除完成后接着进行右上肺叶切除术和肺门纵隔淋巴结清扫术。有作者提出肺的局限性切除，研究显示，肺叶切除与肺的局限性切除在某些早期病例没有生存差异。但Ginsberg 等[21]认为，局限性切除增加局部复发率和降低生存率，不应作为标准术式推荐。第Ⅴ后肋以上的胸壁缺损由于有肩胛骨的遮盖作用，多数不需要进行修复，但第Ⅴ后肋以下则要用人工材料进行修复(已如前述)。

如果 Pancoast 瘤位置靠前，则侵犯锁骨下血管的机会大为增加，术前必要时应行血管造影了解受累长度及受累分支。切口选择此时可采用“L”形颈部切口，如图 11-10 所示。该切口由 Dartevelle 等　(1993)描述，患者仰卧位，颈后仰，头偏向对侧。切口起自下颚角，沿胸锁乳突肌向下，至胸骨切迹绕过锁骨头，水平转向锁骨内侧半下缘并延长切口折向三角肌胸肌沟或第Ⅱ肋床或第Ⅱ肋间形成一个“L”形切口。切断胸锁乳突肌的胸骨附着部和锁骨附着部，后翻肌皮瓣完全暴露颈部、胸廓上口和前胸壁上部。切断肩胛肌舌骨肌下腹，探查切除斜角肌脂肪垫和同侧上纵隔淋巴结以排除淋巴结的受累。仔细评价肿瘤在胸廓入口处的侵犯范围，如果确定为能完全切除，则切除锁骨的内侧半，如图 11-11。接着切除锁骨下静脉。如果前斜角前肌受累则要分离出肿瘤的边界，膈神经保留与否视具体情况而定。如果锁骨下动脉受侵，受侵部位一并切除然后用人工血管或行动脉的端端吻合重新建立动脉通路。切断中斜角肌，显露 C_8 和 T_1 神经根并且能够将两者游离，直到汇合成臂丛下干处。一旦把 C_7～T_1 椎体表面的椎体前肌连同交感神经链和星形神经节一起与椎体分开，则可以看到椎间孔。T_1 神经根通常在紧靠椎间孔的外侧处切断。尽管肺上沟瘤侵犯臂丛的位置会再高，但神经根的切除一般不超过 T_1。接下来进行上肺叶(不主张做简单的肿瘤楔形切除术)连同胸壁的整块(en bloc)切除。根据 Dartevelle 的经验，如果病例选择得当，这种“L”形颈切口对 Pancoast 瘤的完全切除率能达 100%，没有手术死亡率和



图 11-10　切口起自下颚角，沿胸锁乳突肌向下，至胸骨切迹绕过锁骨头，水平转向锁骨内侧半下缘并延长切口折向三角肌胸肌沟或第Ⅱ肋床或第Ⅱ肋间

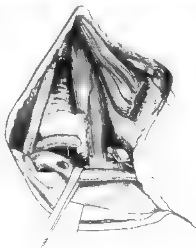
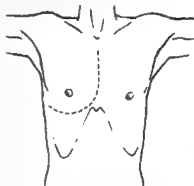


图 11-11　切断胸锁乳突肌的胸骨端和肩胛肌舌骨肌下腹后，切除锁骨的内侧半，显露肿瘤与锁骨下血管的位置关系

主要并发症，5 年生存率 35%，中位生存期 18 个月，局部复发率少于 1.8%。肿瘤侵犯锁骨下血管、臂丛和椎体甚至累及椎间孔但没有脊髓侵犯，都不能认为是手术禁忌证。绝对的手术禁忌证仅为有胸外的远处转移或有确切病理组织学诊断的 N_2 病变。

另有作者[72]提倡采用部分胸骨劈开 + 前外侧肋间切口(Hemiclamshell)，如图 11 12。沿乳房下皱褶做皮肤切口，分离皮下组织并切断胸大肌在肋骨上的附着部，根据胸片或 CT 上肿瘤位置选择第Ⅱ或第Ⅳ肋间进胸，伸手进胸初步探查后，延长皮肤切口内侧端沿胸骨正中线向上至胸骨切迹上 2～3cm，用电锯沿胸骨正中线向下锯开胸骨，下端转向所取肋间与肋间切口汇合。用肋骨牵开器将前上胸壁向前上外牵开，此时能够较好地暴露胸膜顶、胸膜腔的上半部和同侧上纵隔及肺门。该切口的优点除了能够进行 Pancoast 瘤的切除外，还方便进行上肺叶切除和纵隔淋巴结清扫术，达到 en bloc 切除的目的。锁骨下血管和臂丛的处理方法同经颈切口。我们在临床实践中曾采用该切口，感觉对胸廓上口和上纵隔结构的暴露较满意，尤其适合于肺癌侵犯胸廓上口或纵隔结构。


图 11 12　Hemiclamshell 部分胸骨正中劈开延长至前外侧切口

Pancoast 瘤的术后合并症具有其特殊性，神经根的处理不当可导致脑脊液漏，并引起脑膜炎等严重的神经系统感染，术中椎间孔的填塞往往无效并且十分危险，一旦填塞物落入椎管会引起截瘫，应请神经外科医生一起对破损的硬脊膜进行修补。颈交感神经节(sympathetic ganglion)的切除引起 Horner 综合征，C_8 和 T_1 神经根(臂丛下干)同时切除导致同侧上肢瘫痪和肌肉萎缩，手术前应仔细权衡利弊。胸导管损伤引起乳糜胸(chylothrax)，可在胸导管破损处或胸内 T_8 以下主干予结扎。

手术是否完全切除是影响预后的重要因素，应尽一切可能取得镜下无瘤边界。据统计，大约 75%有手术适应证的患者能达到完全切除。肿瘤容易残留的位置有臂丛、椎体、椎间孔和锁骨下血管等。有些外科医生使用术中插植放疗(brachytherapy)来提高局部控制率，但 Ginsberg 等[73]的材料显示，即使是采用术中插植放疗，不完全切除和不切除几乎没有生存差异。另外两个研究也表明，不完全切除患者的 2 年生存率仅 15%。肿瘤的 TNM 分期同样影响预后，T_4 肿瘤(侵犯锁骨下血管、Honer 综合征、侵犯椎体等)预后不良。肿瘤大小或肋骨破坏似乎与预后关系不明显，但也有报道胸壁侵犯的深度与预后相关。纵隔淋巴结受累一直被认为是影响预后的不利因素[74]，Ginsberg 等[73]报道，完全切除的 N_0 或 N_1 的 Pancoast 瘤，5 年生存率为 46%，而结合术前放疗和手术的选择性 N_2 或 N_3 病例，5 年生存率只有 15%。同时，单纯同侧锁骨上淋巴结转移(N_3)比纵隔淋巴结转移(N_2)预后为佳。针对这种特殊类型的肺癌，这一淋巴结状态是否应该在今后的肺癌分期中进行修正，有待进一步的临床实践来考证。

5 年生存率大多数文献报道 30%～40%，见表 11-7。T_3N_0 肿瘤个别报道高达 68.6%。局部复发尤其是胸顶部的复发见于 60%～70%的病例[73]。远处转移是主要的死亡原因，脑转移是最常见的转移部位，占 40%～80%，骨转移是第二常见转移部位。鉴于

表 11 7 肺上沟瘤的外科治疗效果

作者	年代	例数	5年生存率	死亡率
Paulson	1985	79	35	3
Anderson 等	1986	28	34	7
Devine 等	1986	40	10	8
Miller 等	1987	36	31	—
Wright 等	1987	21	27	0
Shahian 等	1987	18	56	0
McKneally 等	1987	25	51	—
Komaki 等	1990	25	40	
Sartori 等	1992	42	25	2.3
Maggi 等	1994	60	17.4	5
Ginsberg 等	1994	100	26	4
Okubo 等	1995	18	38.5	5.6
Dartevelle	1997	55	34	0
合计		547	32.6±12 5	3.4±2.9

注:引自:吴一龙.肺癌多学科综合治疗的理论与实践.2000

这种治疗失败模式,Kraut 等(SWOG)[75]率先探讨了新辅助治疗在 Pancoast 瘤的应用价值,纵隔镜排除 N_2 的 $T_{3\sim4}N_{0\sim1}$肺上沟瘤病人,先接受两个周期的化疗,化疗药物为顺铂和依托泊苷(etoposide),化疗期间同时给予 45Gy 的放射治疗。肿瘤没有进展的病人在 3～5 周后接受手术治疗,术后再接受两个周期同样剂量的 EP 方案。总共有 111 名病人进入研究,83 例接受手术,76 例(92%)达到完全切除,54 个手术标本(65%)为病理完全缓解或仅存微小镜下肿瘤病灶。全组病人总的2年生存率为 55%,完全切除者达 70%,优于历史经验对照。

三、袖状全肺切除和隆突切除重建术

隆突受累可见于下列情况:①发生在隆突部的恶性肿瘤。②支气管肺癌的直接侵犯或沿黏膜或黏膜下的播散。③气管支气管拐角区或隆突下淋巴结的侵犯。

肿瘤侵犯隆突最初被认为是手术禁忌证,隆突外科切除的尝试可以追溯到 1950 年,但由于当时的麻醉条件和外科技术未能取得满意的结果。1966 年,Mathey 等成功地进行了第一例隆突切除和重建,之后随着麻醉和外科技术的进步,隆突切除逐渐普及。尽管许多外科医生已经重新认识了这种手术的价值,但其临床应用仍受到一些存在问题的困扰:①大部分肿瘤由于病变范围广泛难以达到完全切除。②隆突受累最常见于气管支气管拐角区或隆突下转移淋巴结的侵犯,这部分患者预后不佳。③手术死亡率抵消了可能的远期生存率。因此,隆突手术仅适合于局限于隆突的病变,气管下段受累小于 3cm,对侧主支气管受累小于 1cm,气管下段+对侧主支气管的切除长度不宜超过 4cm。对一小部分全肺切除术后肿瘤残余或复发的病例,也可酌情选择。

鉴于这种手术的内在风险,术前应对每一位患者进行全面评估,仔细权衡手术的获益/风险比例。通过 CT 和支气管纤维镜可以了解病变范围,包括气道内及其周围的侵犯情况。对气管下段、隆突和近端主支气管必须仔细观察,必要时可借助支气管硬镜,气管支气管拐角区的黏膜增厚或皱褶应警惕黏膜下浸润,有疑问时应进行活检。荧光支气管镜能够提高原位癌或多中心癌的检出率。对切除长度应做充分估计,以保证无瘤的切除边界以及无张力的吻合。术前或术中的食管内镜超声有助于了解后纵隔器官的受累情况[76]。纵隔淋巴结状态是影响预后的重要因素,术前纵隔镜检查应常规进行,有报道气管支气管拐角区以上的纵隔淋巴结转移预后不良,限于同侧气管支气管拐角区或隆突下的淋巴结转移应进行术前辅助化疗或放化疗,再适当选择病例进行手术,N_3 病变应放弃手术。同时对患者的生理功能状况也要进行细致的评估,尤其是肺功能检查和肺通气/灌注扫描。年龄大于 65 岁或 FEV1 小于 1.8 升或 50%预计值都不适合该手术。

麻醉管理是保证手术顺利进行的先决条件，麻醉师必须在开放气道的情况下维持余肺通气30～45分钟，以保证气管支气管吻合的完成。高频射流通气是常用的维持通气方法之一。开放气道后，用一条2mm的小导管通过8mm的标准气管导管进入支气管远端进行高频射流通气。这一技术的优点是能够保证适当的通气和氧合，同时又能够提供良好的术野暴露让外科医生进行吻合等技术操作。另外，这种通气方法即所谓的远端插管技术，将原来气管内的单腔导管，在切除隆突后推进入远端支气管继续通气，或者是用另一套的消毒单腔管经过术野直接置入远端支气管维持通气。考虑到气管双腔插管不利于吻合时术野的暴露，体外循环技术有出血等合并症，一般都不宜采用。

手术入路的选择是手术的首要步骤。单纯的隆突切除和重建可以通过胸骨上中切口，经心包（切开心包上部前壁和后壁）在上腔静脉和升主动脉之间（左右界），无名静脉和肺动脉之间（上下界）进行。袖状全肺切除需要肋间切口，一般取第Ⅳ或第Ⅴ肋间。右胸后外侧切口能够较好地暴露气管下段、隆突和左右主支气管的近端，适合于右侧的袖状全肺切除。在左侧，由于主动脉弓的遮挡，隆突和左主支气管的暴露受到限制，需要结扎切断动脉导管，游离主动脉弓，必要时结扎切断与弓相对应的头两支肋间血管增加暴露。

右侧袖状全肺切除术是该类手术中最常用的术式，如图11-13。取右胸后外侧切口于第Ⅳ或第Ⅴ肋间进胸。处理右肺动静脉及清扫纵隔、隆突淋巴结，一旦确定隆突切除，即结扎切断奇静脉弓，游离气管下段和左主支气管近端，游离平面应选择在气管支气管的前面或后面，注意保护侧面的血供。气管下段切缘一般定在离肿瘤上缘2cm处，左主支气管切缘尽可能靠近隆突。切缘送冰冻切片，阳性者酌情增加切除长度。气管主支气管的总切除长度应控制在4cm以内，以避免吻合时吻合口张力过高。切除右全肺和隆突后，用吸引器及时清除左主支气管内的血液和分泌物，并采用上述的通气方法（任选其一）。气管支气管吻合时可用3-0或4-0的可吸收缝线间断或连续缝合，不应过分要求气管支气管口径大小一致，必要时可采用望远镜式套叠缝合。吻合完成或接近完成时将远端支气管内通气导管退出（取决于通气方法）。吻合口建议用带蒂心包或壁层胸膜或纵隔脂肪组织或肋间肌瓣包绕覆盖。

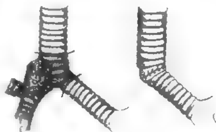


图11-13　右全肺袖状切除

尽管有报道通过左胸后外侧切口和游离主动脉弓进行左侧袖状全肺切除，但一般只用于低度恶性肿瘤不伴有支气管旁组织的浸润。如果肿瘤较大或伴有支气管旁组织的浸润，仅仅通过左胸切口往往难以获得满意的暴露而进行隆突切除和重建。有些作者采用分期手术的方法，先经右胸后外侧切口行隆突切除和气管右主支气管端端吻合，并且关闭左主支气管残端，结扎切断左肺动脉减少分流；以后再经左胸完成左全肺切除。Gilbert等[7]建议，在行左全肺切除术的过程，如果遇到左主支气管切缘冰冻阳性提示需要隆突切除时，暂先关闭左主支气管残端，4周后再经右胸行隆突切除及气管与右主支气管端端吻合。还有作者[8]采用双侧前肋间切口加横断胸骨（Clamshell）或胸骨正中切口加肋间切口（Hemiclamshell），这两种切口对左侧袖状全肺切除值得尝试。

术中发现上腔静脉侵犯或局限性食管壁肌层受累不应视为手术禁忌证，可以通过上腔静脉部分切除加修补或上腔静脉干置换或食管壁肌层部分切除，切除受累部分。

隆突切除并保留双侧肺实质的隆突重建方法大致分为以下几种：

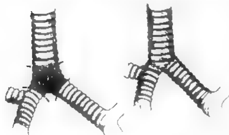


图11-14 隆突切除后重建

1）仅局限于隆突或主支气管开口的小病灶，如果主支气管近端的切除长度不超过1cm，可以将左右主支气管内侧壁的近端缝在一起形成新隆突，但由于左主支气管的移动度受到主动脉弓位置的限制，往往需要把气管下段游离后拉下与新隆突吻合，如图11-14。

2）Barclay法：隆突切除术后，先做右主支气管与气管的端端吻合，再行左主支气管与右中间支气管的端侧吻合。这一术式的条件是必须有足够长的右主支气管。手术过程中端侧吻合比较困难，右肺需要保持低通气，这就增加了麻醉管理的难度，如图11-15右上。

3）反Barclay法：由Eschapasse等描述。隆突切除术后，先做左主支气管与气管的端端吻合，然后根据右主支气管的长度行右主支气管与左主支气管（第一条吻合线下方，图11-15右下）或右主支气管与气管下段（第一条吻合线上方）的端侧吻合。反Barclay法是一种相对容易因而也是较常用的技术。

4）Grillo法，隆突切除术后，先行右主支气管与气管的端端吻合，再行左主支气管与气管的端侧吻合，这是一种技术要求相当高的方法，如图11-16。

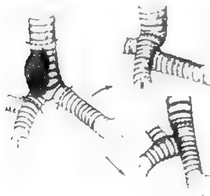


图11-15 Barclay（右上）和反Barclay（右下）

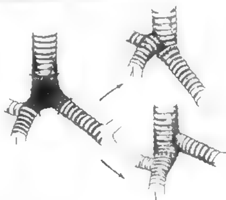


图11-16 Grillo（右下）

5）有时候右上肺叶开口肿瘤侵犯隆突，在右上肺叶隆突切除后，先行左主支气管与气管的端端吻合，并通过肺门下心包"U"形松解和下肺韧带的松解提高右中下肺叶，然后将右中间支气管与左主支气管进行端侧吻合，如图11-17右下。

表11-8概括了近20年肺癌隆突切除与重建的手术死亡率和生存率。

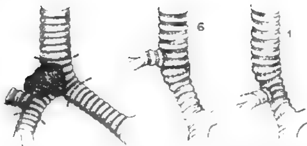


图 11-17　肿瘤累及隆突和右上肺叶开口，切除后中间支气管与气管下段或左主支气管端侧吻合

综合文献报道结果，术后的主要死亡原因为呼吸衰竭，而导致呼吸衰竭的原因主要有成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome，ARDS)、余肺感染和吻合口并发症。Mitchell 等[8] 术后死亡因素分析显示术后需要机械通气($P<0.001$)、气道切除范围($P=0.03$)和出现吻合口合并症($P=0.04$)是预测术后死亡的主要因素。ARDS 多见于袖状全肺切除术后，发生率 7.5%，是术后早期死亡的主要原因，死亡率可高达 90%；可以通过限制围手术期液体摄入量、及时清除气道内分泌物等来预防，有报道吸入一氧化一氮(nitric oxide，NO)气体有助于 ARDS 的治疗。吻合口合并症发生率 17.2%，包括坏死、分离、黏膜脱落(mucosal slough)、狭窄和肉芽组织过度增生，是术后晚期死亡的主要原因。在右侧气管袖状全肺切除或隆突切除加肺叶切除，吻合口合并症的发生率会更高，分别为 38% 和 36%。除了术后机械通气和吻合口张力外，手术中操作与吻合口合并症密切相关。准确的缝合、避免淋巴结清扫过程中气道营养血管的损伤和对气道黏膜的无损伤钳夹是成功吻合的关键因素。第二个端侧吻合口应设计在气道软骨部，并且应距离第一个端端吻合口至少 1cm 以上以免引起坏死。吻合口周围带蒂活组织的包绕有利于吻合口的愈合。

表 11-8　肺癌隆突切除重建的外科治疗效果

作　者	例　数	手术死亡率	5 年生存率
Jensik 等，1982	34	29	[illegible]
Deslauriers 等，1989	38	29	13
Tsuchiya 等，199[illegible]	2[illegible]	10	[illegible]
Mathisen 等，1991	37	18.9	1[illegible]
Roviaro 等，1994	28	4	2[illegible]
Dartevelle，1996	60	6.6	43.3
黄偶麟等，[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Mitchell 等，[illegible]	[illegible]8	1[illegible]	

引自：吴一龙．肺癌多学科综合治疗的理论与实践．2[illegible]

Dartevelle 等[7] 报道了肺癌袖状全肺切除的最好疗效，5 年生存率和 10 年生存率分别为 43.3% 和 29%。在预后单因素分析中，淋巴结状态(N_{0-1} vs N_2，$P=0.02$)和组织学类型(鳞癌 vs 非鳞癌，$P=0.03$)是影响长期生存的因素；多因素分析中，淋巴结状态($P=0.01$)是影响长期生存的因素，长期生存者见于 N_0 或 N_1 病人，隆突下淋巴结转移比气管旁淋巴结转移的中位生存期长(33 个月 vs 11 个月)，但 N_2 病人的 5 年生存率为零。Mitchell 等[8] 报道 60 例隆突切除，总死亡率 15%；淋巴结状态是影响预后的主要因素，5 年生存率：N_0 51%，N_1 32%，N_2/N_3 12%；N_2、N_3 病变应认为是这类手术的禁忌证。

因此，严格选择病例、精细外科操作和围手术期的管理是减少手术死亡率的关键。术前评估应包括淋巴结状态，$N_{0\sim1}$是合理的手术选择，隆突下淋巴结转移或许能得益于连同隆突的整块切除(en bloc resection)，纵隔淋巴结转移尤其是气管旁淋巴结转移不应作为手术适应证。

鉴于局部复发和远处转移的治疗失败模式，术前化疗或放化疗应该在这种T_4肿瘤中推荐。一些初步经验显示，术前辅助治疗后肿瘤缩小，但对吻合口愈合的影响存有争议。术后放疗应顾及到对余肺组织的影响。

四、上腔静脉切除

上腔静脉受累主要是由于位于右上肺前段的肿瘤或纵隔淋巴结转移癌(气管旁或气管支气管拐角区淋巴结)的直接侵犯所引起，占所有可手术肺癌的1%。临床出现上腔静脉阻塞综合征，表现为头面部及上肢静脉回流受阻和胸壁浅静脉侧支循环开放。以往由于预后差、缺乏合适的重建替代材料、对阻断上腔静脉后果的担忧、移植物血栓形成以及感染等因素，上腔静脉受累一直被认为是手术禁忌证。近年来外科和麻醉技术的进步已经降低了上腔静脉阻断与吻合的风险，同时更由于新型替代材料的问世，其切除与重建的合理性和可行性已经被广大胸外科医生所认识和接受。

Chiu 等[81]于1974年和Doty 等[82]于1982年分别报道了采用人工螺旋静脉进行上腔静脉置换取得成功。1987年，Dartevelle 等[83]介绍了Gore Tex人工血管的应用。近10余年来已经有不少外科治疗纵隔肿瘤或原发性肺癌累及上腔静脉的报道。上腔静脉的阻断时间对大部分病人来说30～45分钟是安全的，不会引起脑损害和低血压。

手术前检查应着重评估上腔静脉的受累程度和潜在的手术风险。胸部CT是诊断上腔静脉受累的主要手段。上腔静脉造影能够显示阻塞的范围、是否存在近端血栓和估计近端吻合的位置，术前应常规进行。超声心动图能够帮助了解是否有血栓向右心房延伸以及颈内静脉和腋静脉的情况。脑CT能够除外脑转移或脑血管疾病。完全阻塞或高度狭窄的上腔静脉由于伴有侧支循环的建立，术中的钳夹阻断通常不引起显著的血流动力学改变，尤其见于纵隔肿瘤或纵隔纤维化。当上腔静脉的受累不伴有阻塞时，术中的突然钳夹阻断会导致一系列的血流动力学改变，包括回心血量和心排血量的减少、头面部静脉压升高和脑动静脉压差的改变，以致造成脑损伤和颅内出血。为了减少钳夹阻断上腔静脉后对血流动力学的影响，术中应采取相应措施：

(1) 经下肢静脉补足血容量以维持心排血量和脑血流灌注，必要时使用升压药提高平均动脉压。

(2) 缩短静脉钳夹时间(最长可达45～60分钟)。

(3) 抗凝治疗，钳夹上腔静脉前予肝素0.5mg/kg静脉注射，术后予每日剂量1～2mg/kg维持，华法林(warfarin)或阿司匹林(asprine)可以在出院后使用。

肺癌侵犯上腔静脉在大多数情况下往往只需部分切除并用补片修复，尤其是受累部分不超过周径的1/3，补片可以采用自体心包或静脉或人工补片。用无损伤血管钳包围钳夹受累部分，切除后用5-0的Prolene线(不可吸收)和补片进行修补。如果钳夹范围不超过静脉周径的50%，通常不引起血流动力学的改变。但如果需要切除和修补范围较大，应

采用内转流术后进行修补，如图 11-18。当肿瘤侵犯范围过大甚至包绕静脉干全周时，则需要进行上腔静脉的置换(replacement of superior vena cava)，如图 11-19。通常采用右胸后外侧切口或胸骨正中劈开加右前肋间切口(Hemiclamshell)，后者会获得更好的暴露。结扎切断奇静脉弓，分别分离出上腔静脉近端(头臂静脉汇合处)和远端(上腔静脉与心房连接处)，分离远端时应打开心包了解肿瘤是否向心包内侵犯。分别钳夹阻断近端和远端，切除受累主干后用直径 20mm 的无环聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene，PTFE)人工血管进行重建。通常先吻合近端，用 5-0 的 Prolene 线连续外翻缝合。远端可以视具体情况与右心房、右心耳或上腔静脉远侧残端吻合。在远端吻合的最后打结和开放近端钳夹钳之前，应先用肝素生理盐水灌注人工血管并排气。替代的血管长度不宜过长以防血管扭曲。如果需要同时切除无名静脉或右侧头臂干，该处的替代血管应选用带环的 PTFE 人工血管，直径 12～14mm，防止术后纤维化的挤压。

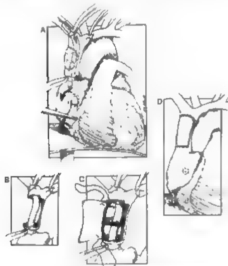


图 11-18　上腔静脉内转流术后修补


图 11-19　人工血管上腔静脉置换

从现有的文献材料看，上腔静脉切除与重建的例数仍较少。重建后上腔静脉能够保存长期通畅已经被术后静脉造影、临床随诊和尸解所证实。但术后的血栓形成仍然存在。Dartevelle 等[79]的结果显示：5 年生存率 31%，手术死亡率 7.1%。大部分文献报道存在 N_2 病变没有 5 年生存率。因此，术前外科医生应尽可能使用各种分期手段包括纵隔镜对病变进行准确分期，对 N_2 病例不应首选手术，但可考虑新辅助治疗。

第 4 节　N_2 非小细胞肺癌的手术治疗

按照 Mountain(1997)国际肺癌分期标准，N_2 病变定义为非小细胞肺癌同侧纵隔淋巴结(和)或隆突下淋巴结转移。这一淋巴结状态对非小细胞肺癌的外科疗效及其预后的不利影响已经是国内外学术界一致认定的事实。实际上，非小细胞肺癌纵隔淋巴结的受累程度和患者的预后存在很大程度的差异。纵隔淋巴结转移从镜下转移、单站淋巴结受累到

临床、多站淋巴结显著侵犯，5 年生存率从≤5%到>35%在文献中都有报道。如何提高 N_2 非小细胞肺癌分组的均质性和筛选最佳治疗策略，是近年来国内外学者共同研讨和颇具争议的课题。

一、早期 N_2 非小细胞肺癌手术治疗概况和失败模式

有关 N_2 非小细胞肺癌外科治疗的早期文献见于 20 世纪 80 年代。1985 年，Mountain[84] 报道 N_2 非小细胞肺癌完全切除的 5 年生存率为 26%，鳞癌的疗效较腺癌为佳，术后辅助放疗不能提高生存率，远处转移是治疗失败的主要原因。1987 年，Martini[85]报道 N_2 非小细胞肺癌完全切除的 5 年生存率为 30%，单站 N_2 或术中才证实的 N_2(术前无 N_2 证据）预后较好。1988 年，Naruke[86]报道选择性 N_2 非小细胞肺癌治愈性手术切除的 5 年生存率为 19.2%，其中鳞癌 5 年生存率为 30.8%，腺癌 5 年生存率 16.0%，大细胞癌 5 年生存率 12.8%。在这一期非小细胞肺癌中，局部复发率和远处转移率显著增加[87]，大部分患者死于肿瘤的远处播散，因此，术后系统性辅助治疗被广泛地探讨。但可惜的是，到目前为止，不管是术后放疗、术后化疗还是术后化放疗，目前均没有可信度高的证据能证明术后辅助性治疗对 N_2 病人有益。

二、新辅助治疗的临床研究

20 世纪 50～70 年代，放射治疗作为最早的术前诱导治疗手段，企图用来使一些不能手术的病例成为可手术病例。术前放疗后病理完全缓解率 15%，如果放射剂量超过 44Gy，手术合并症将显著增加。但随后的一些临床研究证实，单独术前放疗并没有远期生存效益，以 LCSG 881 研究（Ⅰ期临床研究）[88] 为例，病理证实ⅢA 期(N_2)病例，术前予放射治疗 44Gy，只有 1 例病理完全缓解，中位生存期 12 个月。80 年代，含顺铂化疗方案联合放疗或单化疗的术前应用，有效率 39%～82%，切除率 14%～88%，生存率的结果变化较大。

目前的研究，主要集中在术前化疗上。有 4 个小样本的随机临床研究和一个大宗的Ⅲ期临床研究对这一问题进行了探讨[89～95]。这 5 个研究的术前诱导方案都是含顺铂的化疗方案。其中 M. D. Anderson 的研究和西班牙的研究显示出显著性的统计学意义，术前化疗明显提高ⅢA 非小细胞肺癌的手术疗效。并且由于这种强烈的显著性差异，使得研究被监视委员会中止。这两个研究继续长期随访的结果也与最初的结论一致[94,95]。但是也存在一些争议，因为病例数还比较少，研究组和对照组的病例存在非均衡性包括分期或生物指标、术前的分期并非全部得到组织学的证实等。病例数较多的 FTCG 研究倾向于术前化疗提高手术疗效，但未能达到统计学差异($P=0.09$)，术前化疗组与单独手术组的中位生存期分别为 37 和 26 个月，3 年生存率分别为 52%和 41%。在校正分期和 N 状态的 Cox 模型多因素分析中，显示 $P=0.053$ 的倾向偏于术前化疗，显著性差异出现在 N_0 和 N_1 病变，而非 N_2。同时术前化疗显著降低远处转移率($P=0.009$)，但对局部复发率无影响。

三、术前治疗的合并症和死亡率

合并症和死亡率是术前治疗模式中备受关注的问题之一。在术前治疗期间，最常见的毒副作用是骨髓抑制(myelosuppression)，但持续时间短暂，一般不引起白细胞性发热。其他药物特异性的不良反应(如恶心、呕吐、腹泻、黏膜炎、顺铂引起的不适)也有不同的报道。食管炎在放化疗中比单独化疗更常见，严重食管炎在常规放疗的发生率≤10%，在超分割放疗中报道6%～14%[96]。阻塞性肺炎引起严重感染致死见于MVP方案[97]。在术后30天内，肺部合并症，尤其是死亡率较高的弥漫性肺炎、ARDS、支气管胸膜瘘，必须高度重视。合并症的发生率放化疗比单独化疗为高。综合文献结果，MVP或VP术前化疗方案的死亡率在3.1%～17%，在术前放化疗方案为4%～15%，在超分割放疗为5%～7%。一些文献报道支气管残端瘘多见于超分割放疗而ARDS多见于常规放疗，但这部分病例多数是较晚期的中央型肺癌，往往需要全肺切除。在术前的单化疗方案中，死亡率并没有显著的增加，但对全肺切除的病例应特别慎重。Ginsberg等[98]报道新辅助治疗后，右全肺切除术的死亡率为23.9%，远比无术前治疗的右全肺切除术为高。有作者报道[99]，术前的一氧化碳弥散系数(DLCO)是预测术后肺部合并症的指标。在手术恢复后，许多综合治疗计划继续推荐化疗和放化疗，毒副反应通常与术前治疗期间相似。但手术的创伤和肺功能储备的减少(尤其是全肺切除术后)常降低患者对治疗的耐受性，特别是放疗。功能锻炼应列入治疗计划的一部分。肺部感染的机会或许会增加，应适时使用抗菌药物。在死亡原因分析时，肿瘤死因与非肿瘤死因应分开。SWOG死亡原因分析，64%死于肿瘤，20%死于其他疾病，包括肺炎、动脉栓塞、脑血管意外、创伤、溃疡和第二原发癌。

四、术前治疗的病例、时机选择和疗效评估

手术完全切除、病理完全缓解和纵隔淋巴结无肿瘤存在提示预后较好。SWOG 8805研究[100]，手术时纵隔淋巴结无肿瘤存在的3年和6年生存率分别为41%和33%，而术前治疗后纵隔淋巴结仍有肿瘤存在的3年和6年生存率只有11%。Bueno等[101]回顾性分析了1988～1996年间103例经纵隔镜或剖胸探查病理证实N_2非小细胞肺癌，接受术前治疗＋手术治疗。术前治疗包括含铂方案的化疗或放疗或同时化放疗；手术方式包括全肺切除术，双肺叶切除术和肺叶切除术。4例手术后30天内死亡，7例术后出现严重并发症。29例术前治疗后N状态降低至N_0，术后5年生存率为35.8%(中位生存期21.3个月)；74例术前治疗后淋巴结仍有肿瘤存在(25例N_1和49例N_2)，术后5年生存率仅9%(中位生存期15.9个月)。其他预后的不利因素还有全肺切除术。作者认为，诱导化疗后淋巴结状态能够被降期的N_2患者，将从手术切除中受益，对于不能被降期的N_2患者，手术切除不能带来生存好处。

CT对术前治疗疗效评估的准确性欠佳，与手术探查和病理结果差异较大。CT显示术前治疗后无变化的病变，在病理检查时已无肿瘤或只有“微小”肿瘤存在。PET对术前治疗的疗效评估价值也被探讨[102]，初步经验提示，PET对术前治疗后原发病灶存活肿瘤的阳性预测值为98%，但判断纵隔淋巴结状态的准确度仅有52%。西班牙学者Mateu-

Navarro 等[103]还探讨了二次纵隔镜(remediastinoscopy)的价值,采用第二次纵隔镜检查对术前化疗后的非小细胞肺癌进行再分期。第二次纵隔镜检查主要有两个目的:①从病例水平评估新辅助化疗的疗效;②选择可以达到完全切除的手术病例,尤其是除外 N_3 病变或淋巴结包膜外侵犯。12 例患者(50%)术前化疗后第二次纵隔镜检查证实纵隔淋巴结仍有肿瘤存在(持续性 N_2),从而放弃进一步的手术治疗。另 12 例第二次纵隔镜检查阴性的患者接受了肺切除(全肺切除 5 例,肺叶切除 7 例)和纵隔淋巴结清扫术,淋巴结病理结果显示:6 例 N_0,1 例残余 N_1 和 5 例残余 N_2。第二次纵隔镜检查的敏感度、特异度和准确度分别为 70%、100%和 80%。作者认为,第二次纵隔镜检查不但技术上可行而且有助于术前化疗后手术病例的筛选。

手术的时机通常选择在术前治疗后的 4～6 周,时间过长,组织纤维化的程度会增加,这种情况尤见于放疗后的病例。应充分估计手术的难度,手术平面的辨认和对操作技巧的要求比常规手术要高。手术方式视原先的病变范围和患者肺功能储备而定,力争完全切除肿瘤,$T_4N_{0\sim1}$ 肿瘤如果能够完全切除仍然取得较好的疗效,但对同等范围的 N_2/N_3 病变,手术不宜推荐。

肺叶切除术是非小细胞肺癌外科治疗的标准术式,术前治疗大多数文献报道并没有增加其术后死亡率。术前治疗后的全肺切除术应慎重选择,有报道右全肺切除显著增加术后死亡率。支气管和肺动脉的袖状切除和成形术在术前化疗后仍然可以安全地进行,许多作者主张在能够完全切除肿瘤的条件下应尽可能取代全肺切除术。系统纵隔淋巴结清扫对 N_2 病变能够提高分期的准确性和生存率。Keller 等[103]报道,222 例 N_2 非小细胞肺癌,系统性淋巴结清扫发现多水平 N_2 为 30%,系统性淋巴结取样活检发现多水平 N_2 为 12% ($P=0.001$)。同时,系统性淋巴结清扫提高生存率和中位生存期,系统性淋巴结清扫 57.5 个月,系统性淋巴结取样 29.2 个月,但这种生存效益仅见于右侧肺癌。

五、N_2 非小细胞肺癌的预后因素分析

Vansteenkiste 等[104]对有关 N_2 非小细胞肺癌的预后因素进行了文献综述,作者复习了 1980～1995 年间外科治疗 N_2 非小细胞肺癌的文献资料,18 篇文献入选,其中 12 篇直接比较了各亚组的生存曲线,有 6 篇包含足够材料进行 5 年存活者的对照,有 3 篇还进行了 Cox 模型的多因素分析。

1. N 状态的临床分期对生存率的影响

大部分作者认为临床无纵隔淋巴结肿大或术前纵隔镜阴性的 N_2,其 5 年生存率明显优于临床 N_2(cN_2,术前纵隔淋巴结肿大或纵隔镜阳性)。术前纵隔镜阴性的 N_2 或者术前纵隔镜检查仅仅是"微小 N_2"(minimal N_2)的完全切除术后,5 年生存率能够达到 20%～25%。"微小 N_2"由 International Association for the Study of Lung Cancer 定义为仅有下纵隔单站淋巴结转移同时不伴有隆突下淋巴结转移。

2. 手术切除范围对生存率的影响

大部分作者认为手术切除范围(肺叶切除术或全肺切除术)对预后的影响无显著性

差异。

3. 肿瘤的病理类型对生存率的影响

尽管个别作者仍然不赞同病理类型的重要性，但文献复习结果显示鳞癌 N_2 病例的预后比其他病理类型要好。腺癌更易出现淋巴道转移或系统性播散。在纵隔镜检查中，非鳞癌是纵隔淋巴结转移的高危因素。远处转移多见于腺癌，尤其是脑转移。Kirsh 等报道，腺癌 N_2 病例肺叶切除术的 5 年生存率为 18.4%，而全肺切除术 5 年生存率为 4.8%。鳞癌没有见到类似的差异。

4. 原发病灶的范围对生存率的影响

在预后因素中，似乎原发病灶的范围最有意义。几乎所有的文献都显示低 T 分期有较好的预后。尤其是把这些病例综合在一起分析时，各个 T 分期之间显示出极显著的生存差异。

5. 纵隔淋巴结转移水平的数目对生存的影响

纵隔淋巴结转移水平的数目对预后有影响，单水平淋巴结转移比多水平淋巴结转移预后佳。除了一篇文献外，其他文献均报道单水平淋巴结转移有较高的 5 年生存率。

6. 隆突下淋巴结对生存率的影响

几乎所有的文献都报道隆突下淋巴结转移预后较差，这或许与隆突下淋巴结位于中线，易导致对侧纵隔淋巴结转移有关。尤其是位于下叶的肿瘤，较上叶肿瘤容易发生隆突下淋巴结转移和对侧纵隔淋巴结转移。

7. 其他因素

淋巴结包膜外侵犯在大部分报道中倾向于预后差，有作者还认为这种情形不能手术，因为难以达到完全切除，但结论受到了研究病例数和淋巴结包膜外侵犯定义的限制。血管侵犯对预后的影响在个别文献中提到，应引起重视。中央型肺癌通常 T 分期较晚，有较高的转移倾向，预后欠佳。受益于外科切除的 N_2 病人是那些小病灶的外围型肺癌。

8. 多因素分析

Cox 多因素回归分析显示，血管受侵是惟一的预后不利因素，另一个多因素分析提示肿瘤的位置和切除范围是重要的预后因素，中央型肺癌（P　0.05）和肺叶切除术（$P=0.004$）有较好的 5 年生存率。Vansteenkiste 等[104]Cox 模型则提示，原发肿瘤的范围（P　0.03）、纵隔淋巴结转移水平的数目（P　0.03）、鳞癌（$P=0.03$）和临床 N 状态（$P=0.04$）是有显著性意义的预后因素。

六、N_2 非小细胞肺癌的综合管理策略

努力提高治疗前纵隔淋巴结状态评估的准确性，术前纵隔镜检查应常规用于非小细

胞肺癌的分期，尤其是 CT 下纵隔淋巴结≥1.0cm、中央型肺癌、T_3/T_4 肿瘤、分化差肿瘤更应积极进行纵隔镜检查，以指导治疗方案的制定。

新辅助治疗策略已经显示出一定的疗效，应在临床上逐步探讨和应用。在化疗药物的选择和放疗计划的制定中，应充分考虑对手术合并症和死亡率的影响，尽管认为手术是安全的，但对全肺切除术尤其是右全肺切除术，会增加手术合并症和死亡率，应尽可能避免这一术式的使用。

应进行新辅助治疗的疗效评估和治疗后分期，淋巴结降期是重要的预后因素，也是选择手术治疗的指征。如果新辅助治疗后病情进展，进一步手术治疗的价值受质疑。如何提高新辅助治疗后分期的准确性，PET 和纵隔镜的价值应予探讨。

系统纵隔淋巴结清扫提高分期的准确性并体现远期生存效益，尤其是对纵隔淋巴结受累程度较轻，能够达到完全切除的病例，更应执行这一手术程序。

（王　欣　吴一龙）

参考文献

[1] 吴一龙. 手术治疗在肺癌多学科综合治疗中的地位. 见，吴一龙主编. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践. 人民卫生出版社，2000，41～63

[2] Toomes H, Vogt-Moykopf I. Conservative resection for lung cancer. In: Delarue NC, Eschapasse H (eds) International Trends in General Thoracic Surgery. Vol. 1 Lung Cancer. Philadelphia: W. B. Saunders, 1985. 88

[3] Wada H, Tanaka F, Yanagibara K. Time trends and survival after operations for primary lung cancer from 1976 through 1990. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 112:349～355

[4] De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal nodes on CT scan. Eur J Cardiothoracic Surg, 1997, 12:706～712

[5] Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non small cell lung cancer. Chest, 2000, 117:96S～103S

[6] Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987, 94:679

[7] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest, 1997, 111:1710～1717

[8] Bollen ECM, van Duin CJ, Theunissen PHMH, et al. Mediastinal lymph node dissection in resected lung cancer: morbidity and accuracy of staging. Ann Thorac Surg, 1993, 55:961

[9] Izbicki JR, Passlick B, Karg O, et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. Ann Thorac Surg, 1995, 59:209

[10] Sugi K, Nawata K, Fujita, et al. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small cell lung cancer less than 2cm in diameter. World J Surg, 1998, 22:290

[11] Little AG, DeHoyos A, Kirgan DM, et al. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 117:220

[12] Liptay MJ, Grondin SC, Pozdol C, et al. Detection of micrometastases with intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol, 2001, 20:313a

[13] Borrie J. Primary carcinoma of the bronchus: prognosis following surgical resection. Ann R Coll Surg Engl, 1952, 10:165

[14] Nohl HC. An investigation into the lymphatic and vascular spread of carcinoma of the bronchus. Thorax, 1956, 11:172

[15] Watanabe Y, Shimizu J, Tsubota M, et al. Mediastinal spread of metastatic lymph nodes in bronchogenic carcinoma. Chest, 1990,97:1059

[16] Abolhoda A, Keller SM Surgical staging of the mediastinum. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al Lung Cancer: Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000 628 - 648

[17] Ginsberg RJ, Port JL Surgical therapy of stage I and non T_3N_0 stage II non small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al. Lung Cancer: Principles and Practice 2nd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 682～693

[18] 吴一龙,黄植蕃,戎铁华,等 基于97分期的非小细胞肺癌术后分期和生存研究 中华肿瘤杂志,1999,5:363～365

[19] Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer J Thorac Cardiovasc Surg,1981,82(1): 70～76

[20] Thomas P, Rubinstein L. Cancer recurrence after resection: T_1N_0 non small cell lung cancer Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg,1990,49(2): 242～247

[21] Bennett WF, Abbey Smith R Segmental resection for bronchogenic carcinoma: a surgical alternative for the compromised patient. Ann Thorac Surg, 1978,27:169～172

[22] Hoffmann TH, Ransdell HT. Comparison of lobectomy and wedge resection for carcinoma of the lung J Thorac Cardiovasc Surg, 1980,79(2): 211～217

[23] Kutschera W. Segment resection for lung cancer. Thorac Cardiovasc Surg 1984,32(2) 102～104

[24] Errett LE, Wilson J, Chiu RC, et al Wedge resection as an alternative procedure for peripheral bronchogenic carcinoma in poor-risk patients J Thorac Cardiovasc Surg, 1985, 90(5): 656～661

[25] Miller JI, Hatcher CR Jr Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with marked impairment of pulmonary function. Ann Thorac Surg,1987,44(4): 340～343

[26] Read RD, Yoder G, Schaeffer RC Survival after conservative resection for $T_1N_0M_0$ non small cell lung cancer Ann Thorac Surg,1990,49:391～400

[27] Pastorino U, Valente M, Bedini V, et al Limited resection for stage I lung cancer. Eur J Surg Oncol,1991,117:42～46

[28] Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Intentional limited resection for selected patients with $T_1N_0M_0$ non small cell lung cancer: a single-institution study. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997,114:347～353

[29] Warren WH, Faber LP. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma: five year survival and patterns of intrathoracic recurrence. J Thorac Cardiovasc Surg,1994,107:1087～1094

[30] Ginsberg RJ, Rubinstein LU. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for $T_1N_0M_0$ non small cell lung cancer. Ann Thorac Surg,1995,60:615～623

[31] Martini N, Bains MJ, Burt ME, et al Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg,1995,109:120～129

[32] Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factor in patients with resected stage I non-small cell lung cancer: a report from the Lung Cancer Study Group. Cancer,1984,64:1802～1813

[33] Thomas PA, Piantadosi S. Postoperative T_1N_0 non small cell lung cancer squamous versus non squamous recurrence. J Thorac Cardiovasc Surg,1987,94:349～354

[34] Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP, et al. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. J Surg Oncol,1987,35(3): 147～156

[35] Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, et al Blood vessel invasion by tumor cell predicts recurrence in completely resected $T_1N_0M_0$ non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 106 88～89

[36] Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. Is T factor of the TNM staging I non-small cell lung cancer? J Thorac Cardiovasc Surg, 1993,106:90

[37] Ishida T, Yano T, Maeda K, et al. Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. Ann Thorac Surg,1990,50:708～713

[38] Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with respectable non small cell lung cancer: results of a prospective randomized trail. Ann Surg, 1998, 227:138~144

[39] WU YL, Huang ZF, Wang SY, et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in respectable non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2002,36:1~6

[40] Martini N, Burt ME, Bains MS, et al. Survival after resection of stage Ⅱ non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg,1992,54:460

[41] Rendian EA, Venuta F, DeGiacomo T, et al. Safety and efficacy of bronchovascular reconstruction after induction chemotherapy for the lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg,1997,114:830

[42] Lausberg HF, Graeter TP, Wendler O, et al. Bonchial and bronchovascular sleeve resection for treatment of central lung tumors. Ann Thorac Surg,2000,70:367~372

[43] Martini N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer: the memorial experience. Chest Surg Clin North Am, 1995,5:189~203

[44] Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages Ⅱ and ⅢA non small cell lung cancer. Ann Thorac Surg,2000,70:358~366

[45] Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB, et al. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non small cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 112:623

[46] Thomas PA, Piantadosi S. Postoperative T_1N non small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987,94:349

[47] Weisenburger TH, Gail M. The effects of postoperative mediastinal radiation in complete resected stage Ⅱ epidermoid cancer of the lung. N Engl J Med. 1986,315:1377

[48] Lau CL, D'Amico TA, Harpole DH Jr. Clinical and molecular prognostic factors and models for non small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al. Lung Cancer, Principles and Practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

[49] Coleman RE. Clinical PET in oncology. Clin Pos Imag, 1998,1:15

[50] Melamed M, Flechinger B, Zaman M. Impact of early detection on the clinical course of lung cancer. Surg Clin North Am,1998,67:909

[51] Lam S, MacAulay C, Hung J, et al. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993,105:1035

[52] Shields TW, Drake CT, Sherrick JC. Bilateral primary bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg, 1964,48:401

[53] Pairolero PC, Williams DE, Bergstrahl EJ, et al. Postsurgical stage Ⅰ bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. Ann Thorac Surg, 1984,38:331

[54] Feld R, Rubinstein LV, Weisenberger TH. Sites of recurrence in resected stage Ⅰ non-small cell lung cancer: a guide for future studies. J Clin Oncol, 1984,2:1352

[55] Rosengart TK, Martini N, Ghosn P, et al. Multiple primary lung carcinoma: prognosis and treatment. Ann Thorac Surg, 1991,52:773

[56] Verhagen AF, van de Wal HJ, Cox AL, et al. Surgical treatment of multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989,37:107

[57] PORT Meta-analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. Lancet, 1998,352:257

[58] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer. N Engl J Med, 2002,346:92~98

[59] Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow up of patients enrolled in a randomized trial comparing preoperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage ⅢA non small cell lung

cancer. Lung Cancer, 1998, 21:1～6

[60] Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage ⅢA non small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. Lung Cancer, 1999, 26:7～14

[61] Pisters KMW, Ginsberg RJ. Phase Ⅱ trial of induction Paclitaxel & Carboplatin (PC) in early stage (T_2N_0, $T_{1-2}N_1$), & selected T_3N_{0-1} non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Oncol, 1998, 17:451a

[62] Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage Ⅰ (except T_1N_0), Ⅱ, Ⅲa, non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 2002, 20:247～253

[63] 王欣,黄植蕃,戎铁华,等. 改良开胸手术切口的临床应用价值. 中国肺癌杂志,2001,3,496～497

[64] Ratto GB, Piacenza G, Frola C, et al. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. Ann Thorac Surg, 1991, 51:182～188

[65] Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. Radiology, 1991, 178:705～713

[66] 吴一龙. 非小细胞肺癌的多学科综合治疗策略. 见:吴一龙主编. 肺癌多学科综合治疗的理论与实践. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 187

[67] Macchiarini P, Dartevelle P. Extended resections for lung cancer. In: Roth JA, Cox JD, Hong WK. Lung Cancer. 2nd ed. Malden: Blackwell Science, 1998. 137～138

[68] Lopez L, Pujol JL, Varela A, et al. Surgical treatment for stage Ⅲ non small cell bronchogenic carcinoma invading the chest wall. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 26:129

[69] Rastek VF, Pairolero PC, Piechler JM, et al. en bloc (non-chest wall) resection for bronchogenic carcinoma with partial fixation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1984, 87:352

[70] van Velzen E, de la Riviere AB, Elbers HJ, et al. Type of lymph node involvement and survival in pathologic N_1 stage Ⅲ non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg, 1999, 76:903

[71] Dartevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P, et al. Anterior transcervical thoracic approach for radical resection of tumors invading the thoracic inlet. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 105:1025～1034

[72] Bains MS, Ginsberg RJ, Jones WG, et al. The clamshell incision: an improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumors. Ann Thorac Surg, 1994, 58:30

[73] Ginsberg RJ, Martini N, Zaman M, et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. Ann Thorac Surg, 1994, 57:1440

[74] Rusch VR, Parekh KR, Leon L, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T_3 and T_4 lung cancers of the superior sulcus. J Thorac cardiovasc Surg, 2000, 119:1147～1153

[75] Kraut M, Rusch V, Crowley J, et al. Induction chemoradiation plus surgical resection is a feasible and highly effective treatment for Pancoast tumors: initial results of SWOG 9416 (intergroup 0160) trial. Proc Am Soc Oncol, 2000, 19:1906a

[76] Tatsumura T. Preoperative and intraoperative ultrasonographic examination as an aid in lung cancer operations. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 110:606

[77] Gilbert A, Deslauriers J, McClish A, et al. Tracheal sleeve pneumonectomy for carcinomas of the proximal left main bronchus. Can J Surg, 1984, 27:583

[78] Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Clinical experience with carinal resection. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 117:39

[79] Dartevelle P, Macchiarini P. Carinal resection for bronchogenic carcinomas. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 8:414～425

[80] Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long term results and effect of nodal status on outcome. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121: 465～471

[81] Chiu CJ, Terzis J, MacRae ML. Replacement of superior vena cava with the spiral composite vein graft: a versatile technique. Ann Thorac Surg, 1974, 17: 555～560

[82] DB Doty. Bypass of superior vena cava: Six years' experience with spiral vein graft for obstruction of superior vena cava due to benign and malignant disease . J Thorac Cardiovasc Surg, 1982, 83: 326～338

[83] Dartevelle P, Chapelier A, Navajas M, et al. Replacement of the superior vena cava with polytetrafluoroethylene grafts combined with resection of mediastinal-pulmonary malignant tumors: report of thirteen cases J Thorac Cardiovasc Surg, 1987, 94: 361～366

[84] Mountain CF. The biological operability of stage Ⅲ non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg, 1985, 40: 60～64

[85] Martini N, Flehiger BJ. The role of surgery in N_2 lung cancer. Surg Clin North Am, 1987, 67: 1037～1049

[86] Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. Ann Thorac Surg, 1988, 46: 603～610

[87] Feld R, Rubinstein LV, Weisenburger TH. Lung Cancer Study Group. Sites of recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer: a guide for future studies. J Clin Oncol, 1984, 2: 1352

[88] Lad T, Wagner H, Piantadosi S. Randomized phase Ⅲ evaluation of pre-operative chemotherapy alone and radiotherapy alone in stage ⅢA non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol, 1991, 10: 258

[89] Pass HI, Pogrebniak H, Steinberg SM, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. Ann Thorac Surg, 1992, 53: 992

[90] Yoneda S, Hibino S, Gotoh I, et al. A comparative trial on induction chemoradiotherapy followed by surgery or immediate surgery for stage Ⅲ NSCLC. Proc Am Soc Clin Oncol, 1995, 14: 367

[91] Roth J, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage Ⅲ non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst, 1994, 86: 673

[92] Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomised trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. N Engl J Med, 1994, 330: 153

[93] Depierre A, Milleron B, Moro D, et al. Phase Ⅲ trial of neo-adjuvant chemotherapy in resectable stage I (except T_1N_0), Ⅱ, ⅢA non-small cell lung cancer: the French experience. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999, 18: 465a

[94] Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage ⅢA non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 1998, 21: 1～6

[95] Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage ⅢA non-small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomised controlled trial. Lung Cancer, 1999, 26: 7～14

[96] Choi NC, Carey R, Daly W, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage ⅢA non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1997, 15: 712

[97] Burkes RL, Shepherd FA, Ginsberg RJ, et al. Induction chemotherapy with MVP in patients with stage ⅢA (N_2) unresectable non-small cell lung cancer: the Toronto experience Proc Am Soc Clin Oncol, 1994, 13: 327

[98] Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. Ann Thorac Surg, 2001, 72: 1149～1154

[99] Bousamra M, Presberg KW, Chammas JH, et al. Early and late morbidity in patients undergoing pulmonary resection with low diffusion capacity. Ann Thorac Surg, 1996, 62: 968～974

[100] Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages ⅢA(N_2) and ⅢB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group Phase Ⅱ Study 8805. J Clin Oncol, 1995, 13: 1880

[101] Raphael Bueno, William G Richards, Scott J Swanson, et al. Nodal stage after induction therapy for stage ⅢA lung cancer determines patient survival. Ann Thorac Surg, 2000, 70: 1826～1831

[102] Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. Ann Thorac Surg, 2002, 73: 259～266

[103] Mateu Navarro M, Rami Porta R, Bastus Piulats R, et al. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non small cell lung cancer. Ann Thorac Surg, 2000, 70: 391～395
[104] Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. Clinical prognostic factors in surgically treated stage ⅢA-N_2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. Lung Cancer, 1998, 19: 3～13

第12章　肺癌放射治疗

第1节　局部晚期非小细胞肺癌的放射治疗

临床上所见的非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）中，约1/3处于早期和中期（Ⅰ～ⅢA N_1），以手术为主要治疗方法；约1/3处于局部晚期（ⅢA N_2～ⅢB），放射治疗（radiation therapy）是其主要治疗方法；另1/3已有远处转移，治疗以全身化疗、支持治疗和对症处理为主。

局部晚期NSCLC指在确诊时尚未发现远处转移，但大多已不可能通过手术治愈的病变类型，这部分患者通常分为两类，即ⅢA期中病变较晚者和ⅢB期，约占NSCLC总数的1/3强，是临床上常见的病变类型。长期以来，常规放疗一直是这类病人的标准治疗，然而总体疗效令人失望；非常规分割放疗和三维适形放疗有望提高疗效和减轻正常组织的放射损伤。近年来的研究显示，一些新的化疗药物既具有细胞毒作用、又有较好的放射增敏效应，放化综合治疗的临床应用有了长足的进步，已经取代单纯放疗成为标准治疗模式。

本章以前瞻性临床随机试验和荟萃分析（Meta分析）的结果为依据，遵照循证医学（evidence based medicine，EBM）的原则，对局部晚期NSCLC的放疗方法和放化综合治疗作一论述。

一、常规放疗和新的放疗方法

非小细胞肺癌患者到放疗科就诊，一般是因为肿瘤局部晚期不能手术或因为伴有内科疾病不宜手术，这些病人的肿瘤情况和功能状态差异很大，要求在总的原则指导下充分考虑患者的个体情况进行治疗处理。利用现代放疗技术治疗早期NSCLC的5年生存率达16%～60%，治疗Ⅲ期NSCLC也能够取得5%～15%的5年生存率，但在我国多数医院，放疗一般被认为是治疗肺癌的姑息手段，而非治愈性手段。事实上，在不同的国家、不同的地区、不同的医院、甚至同一个医院的不同科室之间，对放射治疗肺癌的观念都存在着很大的差异，这种情况亟须在循证医学原则指导下寻找证据和利用证据，在共同的认识基础之上对有争议的问题做出解答。本节介绍沿用已久的常规放疗和近年来发展的放疗新方法。

（一）常规放疗

1. 常规放疗的时间-剂量-分割因子

Ⅲ期NSCLC常规放疗方法的确立是基于RTOG临床试验73-01的结果[1]。该研究

用随机分组方法试验了下述四种放疗方法：①4Gy/次，每周5次，照射20Gy后休息2～3周，然后重复一个疗程，总剂量40Gy/10次，4周，共治疗181例；②2Gy/次，每周5次，总剂量40Gy/20次，4周，共治疗182例；③2Gy/次，每周5次，总剂量50Gy/25次，5周，共治疗98例；④2Gy/次，每周5次，总剂量60Gy/30次，6周，共治疗96例。结果显示，2年和3年的绝对生存率以第4组最好，但是5年生存率在四组间无显著差别，均在5%左右。3年肿瘤局控率随着总剂量增加而提高。因而60Gy/30次，6周的分割-剂量模式被确立为NSCLC放疗的常规方法。以后的临床实践结果证明，这种放疗方法治疗后的中位生存期为10个月左右，5年生存率约为5%，肿瘤的胸腔内局控率为30%～40%。

2. 常规放疗的靶区

常规放疗靶区的大小至今没有统一。在早期的临床实践中，确定靶区的主要依据是X线平片和病人体表的解剖标记。由于准确性较差，因而照射野总是包括较多的正常组织，以免遗漏肿瘤。如RTOG 73-01的靶区包括影像学诊断发现的肿瘤，同时还包括可能发生的亚临床淋巴结转移(又称"预防性"照射)，对肺上叶或已有上纵隔淋巴结转移者，再加照两侧锁骨上淋巴引流区。这种照射靶区过大，病人的全身耐受性差，同时涉及较多正常肺照射，发生急性放射性肺炎的几率增加。事实上，照射体积的大小与病人所能耐受的剂量成反比关系，照射体积越大，肺的耐受越差，小的靶区能耐受的剂量肯定高于大的靶区。所以，近年来这种放射野设计的观点已逐步少用。另一种相反的观点认为，大靶区常规分割放疗60Gy是病人能耐受的最大剂量，而对大多数局部晚期的NSCLC而言，这个剂量仅起抑制肿瘤生长的姑息作用，经这个剂量治疗后残留的肿瘤远远大于亚临床病灶。既然消灭不了原发的临床肿瘤，做"预防性照射"(prophylactic irradiation)就无任何临床意义。因此，这种观点认为放射靶区只包括影像学显示的肿瘤及其转移淋巴结，不做任何淋巴引流区的"预防性照射"，以便在不增加正常组织损失的前提下提高肿瘤照射剂量。近年来，由于CT和MR的普遍使用，尤其是三维影像重建和融合等现代放疗技术的发展，临床医师确定靶区体积的准确性大大提高，并可通过三维放疗计划系统(three dimensional treatment planning system，3D-TPS)准确地显示靶区剂量分布和正常组织受照射的情况。下述靶区的选择介于上述两种观点之间，似乎更合理，也被更多的人试用，即靶区包括影像学诊断可见的原发灶、转移淋巴结及其直接邻近的淋巴引流区。

具体来说，Ⅲ期NSCLC放疗的靶区可采用以下建议：由于放射性肺损伤是主要的剂量限制性毒性，大部分照射剂量一般由前后对穿的照射野给予，以减少肺组织的受照体积和剂量。前后对穿野包括原发灶、转移淋巴结和区域淋巴引流区。原发灶位于上叶或中叶者，包括原发灶、同侧肺门、双侧中上纵隔淋巴引流区(野下界到隆突下约5cm)。原发灶位于下叶者：①隆突下淋巴结阳性者：照射原发灶、同侧肺门及全纵隔(野下界到隆突下约8cm)。②隆突下淋巴结阴性者：照射原发灶，同侧肺门及中上纵隔。③锁骨上已有淋巴结转移者包括锁骨上区。在前后对穿野剂量达到脊髓耐量后，以对穿斜野或水平野缩野照射临床肿瘤灶及其周围1.0cm正常组织。

由于纵隔淋巴引流区主要位于前中纵隔，剂量分配时前野占有多于后野的剂量权重，这样做的另一个目的是减少脊髓的受照剂量。这样，在脊髓剂量≤45Gy时，淋巴引流区可受到45～50Gy的照射，然后以斜野对穿的方式避开脊髓缩野照射临床肿瘤灶。在这种较

小靶区照射的情况下，总剂量可以超过 60Gy，到 64～70Gy。

3. 影响疗效的放疗参数

（1）总剂量　Fletche 指出根治一个直径 5cm 的 NSCLC 约需 80～100Gy 的剂量，如此之高的照射剂量是常规放疗难以达到的。局部晚期 NSCLC 常规放疗后的局部未控和复发的几率高达 60%～80%[1,2]，许多资料证明在 NSCLC 的放疗中存在明显的剂量-效应关系。RTOG 对剂量强度与局控率的关系进行的前瞻性随机试验表明，在 5～6 周内接受 50～60Gy 照射的局控率优于接受较低剂量照射者[3]。

（2）疗程　20 世纪 70 年代有很多关于分段放疗的研究报道。疗程分为两个阶段，中间休息 2～4 周，每天剂量较连续放疗高些，总剂量则比连续放疗为低。由于疗程中存在肿瘤细胞加速增殖，这一方法受到一些作者的批评。但是这样做使患者在疗程的休息中得益，并且患者毫无疑问会感到舒适一些。目前较为一致的意见是：当治疗目的是根治性时，放疗应连续进行，疗程不应中断[3]；当目的是姑息性质，尤其是患者一般情况较差、预期生存期较短时，可采用分段放疗或低分割（即每次较高剂量，减少治疗次数）的方式，以尽可能减少患者的不适。

（二）非常规分割放疗

100 多年的临床实践证实分割放疗是行之有效的放疗基本原则。常规分割放疗已沿用了半个世纪，然而疗效并不满意，局控率不高，放射后遗症明显。提高肿瘤放射局部效应的方法主要有两种：一是改善放射物理剂量的分布，在减少正常组织照射的同时使肿瘤受到更高剂量的照射，后述的适形放疗即属于这一范畴；二是通过对放疗的时间-剂量-分割等因素的合理调整，提高后期反应正常组织的耐受量，增加肿瘤的放射生物效应，即非常规分割放疗方法。这一方法 20 世纪 80 年代以来用于临床实践，已证实其对部分肿瘤尤其是 NSCLC 的疗效优于常规分割放疗。

广义的非常规分割包括对常规分割方式中时间-剂量-分割因子的任何修正，在这里非常规分割放疗特指每日照射 1 次以上的分割方式。主要有以下两种类型：①超分割放疗（hyperfractionated radiation therapy，HRT）：与常规分割相比，每次剂量降低，分割次数增加，总剂量增加，总疗程基本不变。②加速超分割放疗（hyperfractionated accelerated radiation therapy，HART）：每次剂量降低，分割次数增加，总疗程时间缩短，总剂量做相应调整。

1. 放射生物学基础

分割放射的生物学基础包括亚致死性损伤修复（repair）、再增殖（repopulation）、细胞周期再分布（redistribution）和再氧合（reoxygenation），即“4R”原理。与非常规分割放疗有关的时间-剂量因子包括分割剂量、总剂量、总疗程时间和分次间隔时间。几十年的临床实践使我们对常规分割放疗的肿瘤放射效应和正常组织的急性反应及后期损伤有了比较清楚的认识，但这些经验可能不适用于非常规分割放疗。这反映在由于分割方式的变化导致的肿瘤组织、早期反应组织和后期反应组织放射效应的变化，即急性反应与累积剂量（周剂量）关系密切，后期损伤则对分割剂量的大小更为敏感，而肿瘤组织的放射反应规律

与早期反应组织类似。

（1）分割剂量与放射损伤　根据放射损伤发生的规律，正常组织可分为早期和后期反应组织，肿瘤组织的放射反应规律类似于早期反应组织。分割剂量的大小和正常组织及肿瘤放射损伤之间的关系可用线性-平方模式（L-Q模式）来描述，其中的 α/β 参数反映了组织修复放射损伤的能力。α/β 值较小的组织修复亚致死性损伤的能力较强，反之则修复能力较弱。在分割剂量变化时，不同 α/β 值的组织达到某一特定生物效应所需的等效总剂量的变化也不同。较低的 α/β 值意味着较大的等效剂量的变化，反之亦然。由于后期反应组织的 α/β 值较低、早期反应组织 α/β 值较高，因此，当分割剂量变小时，后期反应组织耐受量增加的幅度高于早期反应组织，换言之，使用较小的分割剂量有利于保护后期反应组织，或者提高其放射耐受剂量。肺组织 α/β 值为（3.3±1.5）Gy，主要是一个后期反应组织。资料显示，当照射59.4Gy，每次1.8Gy，共75例，急性放射性肺炎发生率17%，后期放射性肺纤维化为0%。而当照射60Gy，每次2.0Gy，共77例，分割剂量仅提高了0.2Gy，上述两项损伤分别升至34%和9%[4]。在胸部肿瘤放疗中，肺和脊髓等后期反应组织损伤是限制肿瘤剂量提高的主要因素。因此，降低分割剂量能提高后期反应组织的耐受量（或减少放射损伤），而对早期反应组织和肿瘤的杀灭效应没有明显影响。

（2）照射间隔时间与亚致死性损伤修复　使用较小的分割剂量有利于保护后期反应组织的前提是在照射间隔期间亚致死性损伤得以完全修复。修复损伤需要时间，如果照射间隔时间过短，修复不完善的损伤将会累积。组织修复动力学研究表明，亚致死性损伤的修复与照射后时间呈指数性关系，常用半修复时间（$T_{1/2}$，50%细胞损伤修复所需时间）来表示。不同组织修复的速度是不一样的。皮肤、肾脏和脊髓的 $T_{1/2}$ 较长（1至数小时）[5~7]，小肠黏膜较短（约30分钟），肺和结肠介于两者之间[8]。早期反应组织和后期反应组织在修复动力学方面没有本质的区别，重要的是一些希望通过超分割方式得到保护的后期反应组织的 $T_{1/2}$ 较长，两次照射的间隔时间必须足够，这一点在脊髓受到非常规分割照射时尤为重要。Cox等观察到，肺癌超分割放疗中，两次照射的间隔时间＜4.5小时的病人发生后期放射损伤的比例明显高于间隔时间≥4.5小时的病人。总之，在超分割放疗中，两次照射的间隔时间应根据 $T_{1/2}$ 尽可能延长，脊髓以外的正常组织的亚致死性损伤修复至少需6小时，脊髓则需更长时间。

（3）总疗程时间与肿瘤细胞加速再增殖　长期以来，人们一直认为在"4R"中，再增殖对分割放疗效应的影响没有其他三个因素重要。这一方面是因为人类肿瘤的体积倍增时间相当长，从27～166天[9]，所以误认为在4～7周的分割放疗中，至多一次的肿瘤倍增不足以明显影响放疗的结果；另一方面是因为在放疗过程中的大多数肿瘤有一定程度退缩的情况下，残余肿瘤细胞的增殖处于隐蔽状态，不易引起重视。放疗过程中存在肿瘤细胞加速再增殖主要有以下三方面的依据：①肿瘤放疗后复发的时间[10]；②分段放疗与连续放疗的疗效[11]；③肿瘤控制剂量与总疗程时间[12]。

以上三方面的资料基本集中在头颈部肿瘤，近年来一些资料表明在NSCLC放疗中同样存在明显的时间-效应关系。Cox等[13]分析了RTOG 1983～1989年间三个临床随机试验1244例患者的资料，发现在不能手术切除的局部晚期NSCLC高剂量根治性放疗中，疗程中断患者的局部控制率明显低于连续完成治疗者。尤其是在超分割放疗的患者，疗程中断超过5天患者的2和5年生存率分别为13%和3%，远低于按计划完成治疗者

的 24%和 10%。Koukourarkis 等[14]分析了 153 例 NSCLC 放疗总疗程时间对疗效的影响。发现疗程延长两周，局部无瘤生存率下降 25%～40%；放疗开始 20 天后，为达到相同的肿瘤局部控制率，疗程每延长一天须增加的剂量为 0.45Gy。Komaki 等[15]分析 85 例肺上沟瘤放疗的资料，发现接受分段放疗患者的 2 年局部控制率为 18%，明显低于接受连续放疗患者的 50%($P=0.05$)。陈明等[3]分析 256 例 NSCLC 根治性放疗的资料。线性回归显示随着总疗程时间的延长，3 年局部控制率逐步下降，疗程每延长一周，局部控制率下降 9%。肿瘤细胞加速再增殖可能是疗效下降的主要原因，为了克服放疗中这种加速再增殖，必须尽可能缩短放疗疗程，以减少肿瘤细胞加速再增殖的机会，然而，疗程的缩短以不明显增加正常组织的放射损伤为标准。

目前尚无有效的实验方法直接测定放疗过程中肿瘤细胞的增殖状态，也没有一个有效的细胞动力学指标能够单独地准确预测肿瘤细胞在放疗过程中的增殖状态。现在已经能够用流式细胞技术测定人类肿瘤的潜在倍增时间(potential doubling time，T_{pot})[16]，但其预测肿瘤细胞增殖状态的作用尚有争议[17]。

2. 超分割放疗

超分割放疗的基本原理是使用较小的分割剂量，在不增加后期反应组织损伤的基础上提高总剂量，使肿瘤受到更高生物效应剂量的照射。超分割放疗的益处还包括增加细胞周期再分布的机会和降低细胞杀灭对氧的依赖性，从而提高了肿瘤的放射敏感性(radiosensitivity)。由于早期反应组织和肿瘤一样具有较高的 α/β 值，在肿瘤杀灭效应提高的同时，急性反应不可避免地有所加重。

临床Ⅰ/Ⅱ期试验对超分割放疗 NSCLC 的毒性、耐受剂量和疗效进行了初步的评价，结果显示超分割放疗提高了 NSCLC 的疗效，在没有增加后期反应组织损伤的情况下，可以给予肿瘤组织更高的照射剂量[18,19]。RTOG 83-11 试验[18]是其中最重要的一个临床研究，这项试验试图回答两个问题，Ⅰ期试验的目的是确定超分割放疗 NSCLC 的最大耐受剂量，分割方式采用经 RTOG 81-08 试验试用的方法，每次 1.2Gy，每日两次，两次治疗间隔 4～8 小时，每周 5 天；Ⅱ期试验的目的是评价每个剂量水平的肿瘤局控率。临床分期为 AJCC Ⅱ～ⅢB 期，KPS≥50 的病人随机进入 60、64.8、69.6Gy 三个剂量组，待累积够一定病例，对急性和后期治疗毒性进行可靠的评价后，加入更高剂量组(每次递增 4.8Gy)。每增加一个高剂量组就同时去除一个最低剂量组，最高剂量达 79.2Gy。这项研究的总病例数为 884 例，结果显示，五个剂量组病人的临床情况非常均衡，尽管总剂量相差达 30%，五组急性和后期放射反应没有显著差异，严重放射损伤在三个高剂量组之间也没有显著差异。350 例"有利型"患者中，2 年生存率 69.6Gy 组高于较低剂量组，而在三个较高剂量组之间没有差异。69.6Gy 组 29%的 2 年生存率和 13 个月的中位生存期明显优于其他 RTOG 常规放疗的疗效，与诱导化疗(induction chemotherapy)加常规放疗治疗同类型 NSCLC 临床试验的疗效相似。在此基础上，总剂量 69.6Gy 超分割放疗的方法与两个疗程诱导化疗加常规 60Gy/6 周放疗进行了随机对照的Ⅲ期试验，Sause 等[20]报道了这一试验的结果，总例数 490 例，超分割组 3 年生存率为 13%，诱导化疗加常规放疗为 6%，后期放射损伤无差异。傅深等[21]的临床Ⅱ期试验显示 54 例Ⅲ期 NSCLC 超分割放疗的 2 年局控率和生存率分别为 27.8%和 31.3%，51 例常规放疗分别为 12.5%和

6%；超分割放疗急性放射性食管炎发生率较高，后期损伤两组无差异。

3. 加速超分割放疗

加速超分割放疗的基本原理是缩短总疗程时间以克服疗程中肿瘤细胞加速再增殖，同时降低分割剂量以保护后期反应组织。在分次间隔时间足够长的前提下，总疗程时间与后期放射损伤的关系不大，急性反应由于周剂量增加而明显加重，因而成为这种分割方式的剂量限制性因素。目前正在研究和应用的五种加速超分割放疗方式，同时采用了不同的手段来保证急性反应不致过重。这五种方式是：

(1) 连续加速超分割放疗（continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy，CHART） 每次 1.5Gy，每天照射 3 次，连续治疗 12 天（周末不休息）[54Gy/(36 次 · 12d)]。这是目前疗程最短、周剂量最高的分割方案。试图在肿瘤加速再增殖尚未开始或程度较轻时结束治疗，同时降低总剂量以减轻急性反应。

(2) 同期小野加量加速超分割放疗（concomitant boost hyperfractionated accelerated radiation therapy，CBHART） 在大野（包括原发灶和淋巴引流区）照射的某一时期加用小野（仅包括临床肿瘤灶），疗程缩短限于临床肿瘤，通过减少加速放疗中正常组织的受照体积来减轻急性反应。

(3) 分段加速超分割放疗（split-course hyperfractionated accelerated radiation therapy，SCHART） 总疗程短于常规放疗，疗程中插入休息时间以减轻急性反应。

(4) 后程加速超分割放疗（late course hyperfractionated accelerated radiation therapy，LCHART） 有资料显示肿瘤加速再增殖主要发生在后半疗程。因此，疗程前半段采用常规分割，后程缩野加速超分割照射，同时，前半段常规放疗可刺激早期反应组织加速增殖，有利于后程耐受加速放疗。

(5) 逐步递量加速超分割放疗（escalating hyperfractionated accelerated radiation therapy，EHART） 分割剂量逐步递增，周剂量逐渐增加。符合疗程中肿瘤细胞加速再增殖逐步加重的趋势，同时有利于早期反应组织耐受较高剂量的照射。

Saunders 等[22]报道了迄今病例数最大的一组加速超分割放疗临床Ⅲ期试验的结果。563 例 NSCLC 随机接受 CHART 或常规放疗，2 年局控率分别为 23%和 15%，2 年生存率分别为 30%和 20%（$P=0.006$）。该研究的结论是 CHART 提高了 NSCLC 放疗的疗效，CHART 的急性放射反应明显重于常规放疗，后期损伤与常规放疗相似。在英国 YORK 大学的肺癌临床指引中，CHART 已被作为早期 NSCLC 非手术治疗的标准模式。加速超分割放疗 NSCLC 的主要剂量限制性毒性是放射性食管炎，射野大小和受照剂量是影响放射性食管炎的主要因素。Fu 等[23]使用了一种独特的放疗方法，前后对穿的大野包括临床肿瘤灶和区域淋巴引流区，每日照射两次，间隔 8 小时，在此之间照射只包括临床肿瘤灶的小野。这样包括较多正常组织在内的大野每天剂量 2.2Gy，照射间隔达 8 小时，而临床肿瘤灶每日剂量 3.3Gy，间隔只有 4 小时，有效地扩大了正常组织和肿瘤之间生物效应的差异，总疗程 1 个月左右，淋巴引流区剂量 50.6Gy，临床肿瘤灶总剂量 75.9Gy。在可评价的 59 例病人中，3 年局控率和生存率分别达到 29%和 28%，疗效明显优于常规放疗的疗效，急性放射食管炎较重但可耐受，后期损伤未有增加。

4. 结论

从已有的临床随机试验结果中得出的结论可以归纳为以下几点：与常规放疗相比，超分割和加速超分割放疗提高了“有利型”局部晚期 NSCLC 放疗的疗效；每次 1.2Gy、每天 2 次，总剂量 69.6Gy 是超分割放疗的标准方案；CHART 可作为早期 NSCLC 非手术治疗的标准方法；超分割和加速超分割放疗的急性放射反应明显重于常规放疗，每日剂量不应大于 4.8Gy；对于强烈的短疗程方案，急性反应是主要的剂量限制因素；后期反应组织放射损伤与分割剂量大小密切相关，两次照射至少应间隔 6 个小时。

表 12-1　非常规分割放疗的临床Ⅰ/Ⅱ期和Ⅲ期试验结果

试验类别（病期）	作者发表年份	例数	分割剂量(Gy)	次/d 间隔(h)	总剂量(Gy)	疗程(周)	疗效	不良反应
Ⅰ/Ⅱ期（Ⅰ～Ⅲ）	Cox[10] 1990	848	1.2	2(≥4)	60.0～79.2	5～6.5	剂量≥69.6Gy 的有利型Ⅲ期患者 2 年生存率 29%；	69.6Gy 组≥3 级损伤 2 年累积发生率 22%；
Ⅰ/Ⅱ期（Ⅰ～Ⅲ）	蒋国梁[19] 1994	96	0.72～1.9	2(≥6)	50～71	5～10	4 年生存率 14%	放射性肺炎 6%
Ⅲ期（Ⅰ～Ⅲ）	傅深[21] 1993	54 51	1.2 1.8～2.0	2(≥6) 1	(69.6±2.1) (60.0±1.1)	6～7 6.5～7.5	2 年生存率：超分割 31.3%；常规组 6.0% 2 年局控率：超分割 27.8%；常规组 12.5%	放射食管炎：超分割 67%；常规 37.1% 肺纤维化：超分割 9.3%；常规 17.6%
Ⅲ期（Ⅱ～Ⅲ）	Sause[20] 1995	151 149	1.2 2.0	2(≥6) 1	69.6 60	6 6	3 年生存率：超分割 13%；常规组 6.0%	18 个月严重放射损伤两组 21%～24%
Ⅰ/Ⅱ期（Ⅰ～Ⅲ）	Fu 等[23] 1997	59	1.1	3(4)	72.0～76.0	4～6（全程加量）	3 年局控率 29%；3 年生存率 28%	急性放射食管炎较重但可耐受，后期损伤未增加
Ⅲ期（Ⅰ～Ⅲ）	Saunders 等[22] 1997	338 225	1.5 2	3(　) 24	54 60	12 天 6	2 年生存率：CHART30%，常规 20%（$P=0.006$）	CHART 急性反应较重但能耐受，后期反应无差异

（三）三维适形放疗

局部晚期 NSCLC 采用常规放疗已有 50 多年的历史，然而总体的疗效令人失望。以影像学方法作为肿瘤局部控制的评价手段时，常规放疗局控率可达 30%～40%，但在 Arriagada 和 Le Chevalier 等[2]严格的临床试验中，1 年局控率仅有 17%，这是因为在随访过程中采用纤维支气管镜和病理组织学检查作为评价局部控制的方法。导致常规放疗肿瘤控制率低的原因主要有两个：第一，肺癌体积往往比较大，60Gy 的放射剂量不足以控

制中等敏感的大体积肿瘤，而常规应用的二维放疗(two dimensional radiation therapy，2D RT)技术不能最大限度地将剂量集中到病变(靶区)内，而使周围正常组织和器官受到较高剂量的照射，使放疗总剂量难以进一步提高。第二，常规二维放疗技术存在以下局限性：模拟定位片和二维 TPS 在一个或少数几个 CT 层面上的射野设计难以准确界定治疗靶区和估计需保护的正常组织体积；不能提供危及器官受到不同剂量水平照射体积的真实情况，以及这些情况与放射损伤之间的关系；常规技术只能在一个或少数几个 CT 层面上设计有限数目的共面照射野，而这些能够在有限层面上满足靶区和解剖要求的射野并不能保证满足其他未显示层面上靶区和危及器官的剂量学要求。Dillman 等[24]对癌症和白血病协作组 B(Cancer and Leukemia Group B，CALGB)84 33 试验放射野设计的分析表明，常规技术使 20%的放射野未能包全肿瘤。

由于二维放疗技术不能提供足够的放疗设计需要的重要信息，以及缺乏有效的评价和优化放疗计划的手段，为了提高靶区界定和剂量给予的准确性，并在不增加正常组织损伤的情况下给予肿瘤更高剂量的照射。1959 年，日本学者 Takahasi 首先提出适形放疗的概念[25]，即高剂量区分布形状在三维方向上与病变(靶区)的形状一致，正常组织受量显著减少，因而称为三维适形放射治疗(three dimensional conformal radiation therapy，3D-CRT)。由于三维影像和计算机技术的发展，这一技术在近 10 余年得到了很快的发展。3D-CRT 包括三维影像的获得、靶区确定、危及器官确定、射野设计和剂量安排、计划评价、计划优化、计划证实、计划实施等一系列步骤，而且整个过程必须有严格的质量保证和控制措施来保证治疗质量。

1. 三维影像

三维适形放疗的第一步是获得病人和肿瘤解剖结构的准确数据，这有赖于高质量的三维影像资料。螺旋 CT 扫描可以清晰显示横断面的结构，并可通过计算机重建三维立体的解剖结构。专为放疗设计的 CT 模拟机兼有 CT 扫描重建和模拟定位功能，是取得三维影像的理想设备。还有一种方法是将病人按照放疗体位固定后在诊断 CT 上进行扫描，而后将 CT 图像传输到计算机系统。由于诊断 CT 不是专为放疗而设计，这一方法存在一些缺陷。

用作放疗设计的 CT 图像与诊断 CT 不尽相同。第一，CT 扫描体位需要与放疗体位完全一致，为了保证扫描体位、模拟定位体位和治疗体位的一致性，需要采取可靠的体位固定方法。目前，国内多采用真空袋(vacume lock)结合定位体架技术。病人取仰卧位，双手上举以免影响斜野的照射。在固定装置和病人身体的相应部位进行多重标记，以保持 CT 扫描图像和体表标记之间的固定关系。第二，最能反映肺原发灶实际情况的扫描条件相当于诊断 CT 的肺窗，纵隔窗能够清晰显示纵隔结构和淋巴结，但可能人为缩小肺内原发灶的体积，而最有利于靶区勾画的扫描条件则是所谓的“双窗”。在双窗图像中，纵隔、肺野和胸膜都能够清晰显示，还可以显示原发灶与周围肺组织的关系，高质量的薄层扫描图像甚至可清楚显示肿瘤的供血血管。在较早开展三维适形放疗的 Washington 大学放疗中心，用以显示肺原发灶的扫描条件为窗宽 1400Hu，窗位－500Hu；显示纵隔病灶的条件为窗宽 400Hu，窗位 20Hu。第三，为了有利于计算危及器官所受照射的情况，扫描范围要足够大，不仅要包括治疗靶区，还要包括所有共面和非共面射野的入射线和出射线经过的

区域。

但是，单纯根据 CT 图像确定靶区至少存在以下三个方面的问题，即原发灶侵入软组织的程度、纵隔淋巴结转移的确定，以及肺不张或肺实变与原发灶紧密相连时肿瘤边界的确定。Venuta 等[26]报道，77 例 NSCLC 患者的周围型 T_3 或 T_4 病灶可疑侵入壁层胸膜和胸壁软组织(不包括肯定侵犯肋骨和椎体者)，CT 判断的敏感性、特异性和准确性分别为 52%、86%和 71%。Dales 等[27]对 42 项关于 CT 诊断纵隔淋巴结的研究资料进行了 Meta 分析，结果表明 CT 诊断纵隔淋巴结敏感性、特异性和准确性分别为 79%、78%和 79%，在这些研究中，采用以>1.0cm 为淋巴结阳性的指标的特异性为 89%，准确性为 86%，明显优于采用较小标准为阳性指标的特异性和准确性(分别为 76%和 75%)，但敏感性后者略优于前者(79%比 75%)。在临床上经常可以遇到肺不张和(或)肺实变与原发灶紧密难分的情况，此时对病灶范围的判断十分困难，多含有估计和猜测的成分。

为了弥补 CT 图像的不足，已经对一些新的方法用于放疗设计进行了研究。这些方法包括磁共振成像、腔内超声、放射性核素显像、正电子发射型计算机断层术(positron emission computed tomography，PET)，其中尤以 PET 在三维放疗设计中的应用最具优势。磁共振成像对肿瘤是否侵犯胸壁、肺尖癌是否侵犯神经血管，以及对主肺动脉窗和肺门淋巴结是否肿大等方面优于 CT。PET 对肺癌的诊断和治疗有多方面的作用。临床资料显示，34 例 NSCLC 病人经过常规检查认为可以进行根治性手术，PET 检查发现 10 例(29%)病人有其他检查未能发现的肯定的新病灶，14 例(41%)病人因 PET 的发现而改变了治疗策略，其中 6 例不再适合手术治疗[28]。PET 显示纵隔淋巴结的准确性达 80%～100%，明显高于 CT/MR 的大约 65%。PET 对区分肿瘤灶和肺不张也有明显的优势[29,30]。目前已制成将 CT 模拟机和 PET 功能集于一体的 CT-PET，这是目前最为理想的取得三维影像的设备，但是造价极为昂贵，难以普及。

2. 靶区确定

国际放射计量单位和测量委员会第 50 号报告(international commission on radiation units and measurements，report No. 50，ICRU 50)[31]对放疗靶区的概念作了如下规定：大体肿瘤体积(gross tumor volume，GTV)是指临床检查和影像学资料显示的临床肿瘤灶，如肺原发灶和肺门纵隔转移淋巴结；临床靶体积(clinical target volume，CTV)是指在 GTV 的基础上扩大一定的区域，以包括 GTV 周边的亚临床灶，以及预计可能出现亚临床播散的区域，如区域淋巴引流区；计划靶体积(planning target volume，PTV)是指在 CTV 基础上再扩大一定的范围，以适应放疗过程中客观存在的各种系统误差和随机误差，比如每次摆位误差、器官运动误差、设备误差等。

靶区的勾画可在"双窗"上进行，肺原发灶体积的确定应参考肺窗图像，而肺门和纵隔淋巴结的确定应参考纵隔窗图像。原发灶和肺门淋巴结一般较易辨认，目前纵隔淋巴结的诊断标准如下：在螺旋 CT 上，淋巴结最小径 1cm 定义为有无癌转移的临界值，即最小径≥1cm 的纵隔淋巴结为有临床意义的阳性淋巴结，而<1cm 则被认为无临床意义[27]。

CTV 的确定较为复杂，存在很多亟待解决的问题。第一，GTV 外亚临床灶的范围到底有多大，不同体积和不同类型原发灶外的亚临床灶是否有区别，淋巴结包膜完整与周围组织无粘连和包膜已不完整并浸润周围组织时亚临床灶范围如何确定。Giraud 等[32]对

70 例 NSCLC 手术标本原发灶外微小浸润灶的范围作了详细的研究。他们用常规大体病理标本检查的方法确定肉眼所见肿瘤与周围肺组织的边界，并进行标记，标本切成微米级的薄片后在镜下确定边界外微小浸润范围。在总共 354 张切片中，腺癌 176 张，微小病灶以淋巴管浸润为主，平均亚临床灶范围 2.69mm；鳞癌 178 张，以组织间浸润为主，平均亚临床灶范围 1.48mm($P=0.01$)。肉眼肿瘤外加 5mm 边界能够包括 80%腺癌的亚临床灶和 91%鳞癌的亚临床灶，如果要包括 95%的亚临床灶范围，腺癌病灶需 8mm 边界，鳞癌则需 6mm。将这一研究结果用于设计 CTV 时，必须意识到肉眼所见的肿瘤边界与影像学上的肿瘤边界并不完全一致，手术标本中的亚临床灶范围与活体含气肺组织中的亚临床灶也存在差异。目前这一问题尚未有肯定的答案，倾向性的意见是原发灶外亚临床灶一般采用 GTV 外扩 7～10mm 的边界。第二，在 NSCLC 化疗已有较大的进步，放化综合治疗已逐步取代单纯放疗的情况下，三维适形放疗是否还需要和常规放疗一样照射大范围的淋巴引流区，能够缩小到什么程度，在具体勾画靶区时，肺门和纵隔各组淋巴区域的边界如何确定，我们已经在常规放疗的靶区一节中讨论过这一有争议的问题。在根治性的常规放疗中，选择性淋巴引流区照射一直是作为常规进行的。局部晚期 NSCLC 的淋巴转移倾向十分明显，肺门和纵隔淋巴结转移率较高，从理论上讲除了给予阳性淋巴结以根治剂量的照射外，还应给予邻近淋巴引流区以预防剂量的照射。但是临床研究的结果表明，这些理论上十分合理的想法在实践中并没有体现出预期的价值。常规放疗控制原发灶的效果非常之差，1 年局控率不足 20%[2]。这表明控制临床肿瘤灶需要更高的放射剂量，而照射淋巴引流区必将增加心肺等重要脏器的受照体积和剂量，使得临床肿瘤灶的剂量难以提高。在临床肿瘤灶控制率如此之差的情况下，再进行淋巴引流区的预防性照射的价值受到越来越多的怀疑。在放化综合治疗已取代单纯放疗成为局部晚期 NSCLC 标准治疗的情况下，作为一种局部治疗手段，人们期望三维适形放疗能够更好地解决临床肿瘤灶控制的问题，而现代化疗既然能够减少远处转移的发生，我们也有理由希望它在一定程度上能够控制淋巴引流区的微小病灶。目前，多数三维适形放疗临床试验使用了较小的靶区，对侧肺门和锁骨上区域已肯定不再作为预防照射区域，隆突下淋巴结阴性时 CTV 只包括隆突下 3cm 的区域；更有学者采用和局限期 SCLC 类似的靶区，即只照射临床肿瘤灶，不作任何引流区的预防性照射。Michigan 大学放疗中心用只照射临床肿瘤灶、不进行预防性淋巴引流区照射的方法治疗的 56 例病人，由于缩小了靶区体积，最高剂量可达 102Gy，在未照射的引流区内未出现新的病灶[33]（支持这一观点的其他临床研究结果在后述临床试验部分将进一步介绍）。Memorial Sloan-Kettering 癌症中心研究了选择性淋巴引流区照射对三维适形放疗计划的影响[34]。一种方法是给予 GTV 70.2Gy，淋巴引流区 50.4Gy 的照射；另一方法是只给予 GTV 70.2Gy，不照射淋巴引流区。在 3D-TPS 上对 5 例病人分别用两种方法进行了治疗设计，并通过剂量-体积直方图对 GTV 剂量分布和正常组织受照的体积和剂量进行了评估。结果显示，两种方法都能够给予 GTV 70.2Gy 的照射，靶区平均剂量和预期肿瘤控制率相同，但是不照射淋巴引流区可以使受照 25Gy 的肺体积减少 10%，预期肺损伤减少 13%。这一研究表明，如果省去淋巴引流区的照射，可以使给予 GTV 的高剂量照射更为安全有效。因开展著名的 CHART 而闻名的英国 Mount Vernen 医院也进行了类似的研究[35]，结果表明：三维适形放疗技术是准确给予靶区剂量的必要手段，不照射淋巴引流区可以提高 55.5%病人的照射剂量，而不增加正常组织的损伤。

PTV 的确定需对所在科室质量控制和质量保证的水平做严格的评估并量化为具体的数据，对所使用设备的状态、体位固定装置的可靠程度、多叶准直器或铅膜挡块的系统误差、每次摆位的重复性、心肺等器官在治疗过程中的活动度等都要作详细的评估，为 PTV 的确定提供依据。对 PTV 影响最大的两个因素是器官运动造成的靶区移动和每次摆位的误差。Ross 等[36]对肺和心脏正常运动对靶区的影响进行了细致的研究，他们利用超高速 CT 对靶区的每一层面进行连续 10 次扫描，每个层面共 10 次扫描所需时间为 7 秒，在此间一般包括了约 10 次心跳周期和 2～3 次呼吸周期，通过对同一层面 10 张图像的比较，观察了肿瘤侧向和前后向的运动度，得出以下结果：邻近心脏、主动脉、膈肌的靶区移动度最大，因心脏的舒缩，6 例肺门病灶中有 5 例出现明显的侧向移动（平均 9.2mm）；因呼吸运动，下叶病灶的前后向和侧向移动平均为 11mm，上下方向的移动也很明显，由于 CT 图像观察上下方向位移的局限性，未作准确报告。纵隔病灶侧向的平均移动度为 8.7mm，上叶病灶的移动度最小，平均 2.2mm，而与胸壁有粘连的病灶没有可测量的移位。Ekberg 等[37]研究了 20 例病人模拟机透视下器官运动对 CTV 移动的影响和共 553 张射野证实片对摆位误差的研究，两者共同造成的 CTV 移动度如下：平静呼吸时，CTV 在前后和侧向平均移动 2.4mm，上下方向平均移动 3.9mm（0～12mm），横断面系统误差平均 2.0mm，上下方向系统误差平均 3.0mm，随机误差则分别为 3.2mm 和 2.6mm。不同部位不同方向上 CTV 总的移动在 7.5～10.3mm 之间。在该作者所在的放疗中心，一般采用 CTV 在横断面外扩 11mm，上下外扩 15mm 作为 PTV。

为了解临床医师对 NSCLC 三维放疗靶区认识上的差异，Senan 等[38]进行了一个研究，5 位熟悉三维放疗设计并参与过有关临床试验的医师在相同的靶区设计规定指导下，对 3 例病人各自进行靶区勾画。结果表明，不同医师之间和同一医师不同时间所画靶区的差异非常之大，最大和最小体积差异在 T_1N_0 的 GTV 达 1.6 倍，而在 T_2N_2 的 PTV 差异更高达 2 倍。

由以上材料可见，在将三维适形放疗技术用于临床治疗之前，必须进行一系列细致的临床前期工作，为临床合理有效地应用三维适形放疗打好基础。

3. 射野视角

射野视角（beam's eye view，BEV）也译作射野方向观，BEV 是指从放射源向准直器的方向，即沿某一臂架角度的射野中心轴的方向对射线所经过的组织和结构进行观察的方法。3D TPS 所提供的在三维空间任意轴向和任意角度展示治疗靶区和正常组织结构[简称空间方向观（room eye view，REV）]的能力，为医师和物理师选择最佳射野安排提供了极为有利的条件。另外，对骨性结构进行勾画后在 BEV 下设野，然后将计算机打印图与同一 BEV 下射野的模拟定位片进行对比，可以对在计算机中进行的虚拟设计进行验证。由于模拟定位片仅能够较清晰地显示正侧位纵隔以外的病变，而对纵隔及与纵隔重叠的结构显示不清，在斜位和非共面摄片上更难以辨认肿瘤和组织结构，但骨性结构一般都能够比较清晰地辨认，因此，多数情况下只能凭借 3D-TPS 设计图和模拟定位片上显示的射野与骨性结构的关系进行验证。

4. 虚拟模拟

虚拟模拟是指仿效模拟定位机的功能和定位过程，在计算机上虚拟地完成放射计划

的设计。使用这一方法要求医师对模拟机的模拟定位功能和操作过程十分熟悉。虚拟设计的各项参数同时在屏幕上显示，如臂架角度、准直器大小、床面角度等，正如模拟机操纵台上显示的各项数据。三维虚拟模拟和模拟机实际模拟的区别从表面上看，一个是计算机虚拟，另一个是模拟机实际进行，但两者有着本质的区别。虚拟模拟中射野设计在三维空间所涉及的组织结构均可在横段面、冠状面、矢状面上进行快速的计算，可以在极短的时间内重新计算和显示任何射野参数的改变在三维空间引起的变化，医师和物理师可以利用 BEV 原理选择最佳线束角度，这个射野安排所涉及的臂架、床面角度等参数同时显示在屏幕相应部位，这使得医师只关心选择最佳的射野安排，而不用考虑什么臂架角度和床面角度才能实现这样的射野，这和模拟机定位的过程刚好相反，而且模拟机只能在透视下进行观察，除了骨性结构和含气结构可以辨认外，多数组织结构难以辨认。虚拟模拟设计的结果由打印机输出，然后在模拟机上进行验证，并摄模拟片与虚拟片进行对比，最后在治疗机摄射野证实片，如三片之间的误差在允许范围内，则可实施治疗。

5. 剂量计算

在提及放疗剂量时，我们实际上是在讨论通过体模或三维水箱测得的数据在计算机上计算的剂量，因为我们通常无法将测量元件置于病人体内进行实际测量。随着 3D-TPS 计算软件的发展，剂量计算已和实际照射剂量十分接近，能够计算组织补偿、组织密度校正、楔形板对剂量分布的影响，现已开发出能够进行调强放疗的软件。

6. 计划评价

一个好的放疗设计必须能够给予整个治疗靶区高且均匀的剂量，同时使正常组织的受照剂量降到最低限度。但是如何认识和评价治疗设计？什么样的设计是最优化的呢？三维放疗系统已发展了一些新的概念和评价计划优劣的工具。

（1）剂量-体积直方图（dose volume histogram，DVH）　是一种能够直观地表示器官受照体积和该体积受照累积剂量的方法。以下以肺组织为例说明 DVH 在评价三维适形放疗计划中的作用。设计二维放疗计划时，肺放射耐受性的主要依据来自 Emami 等提出的临床经验数据。最小耐受剂量指某种确定的放射方法治疗 5 年后 5%的病人发生严重并发症的照射剂量（TD5/5）；最大耐受剂量指某种确定的放射方法治疗 5 年后 50%的病人发生严重并发症的照射剂量（TD50/5）。Emami 等报道全肺照射的 TD5/5 为 1750cGy，2/3 肺照射为 3000cGy，1/3 肺为 4500cGy。这些数据可以作为简单二维放疗计划的限制剂量。比如，早期采用前后对穿野治疗肺癌时可以从模拟片上估计受照 4500cGy 肺体积是否超过 1/3 全肺体积，以控制和减少放射性肺损伤的发生率。这样简单的前后野对穿照射早已不用，目前二维放疗一般采用前后对穿野加避开脊髓的对穿斜野的四野技术，而三维适形放疗更是采用非共面多野照射技术，于是出现了新的问题，受照肺体积中不同部分肺组织受照剂量不同，如何估计肺损伤发生的情况？同样的问题也存在于脊髓和心脏等危及器官（organ at risk，OAR），也存在于肿瘤靶区受照情况的评价中。现在我们利用 3D-TPS 的 DVH 能够有效地解决这些问题。DVH 功能清楚直观地显示多少体积的肿瘤或所关心的危及器官受到了多少剂量的照射。由于 DVH 所显示的是累积剂量，所以，单纯在 DVH 上，无法确定到底是哪部分组织受到了这样剂量的照射，而与 3D-TPS

剂量图联合起来,我们就可以知道剂量分布的详细情况了。

(2) 有效体积(effective volume, V_{eff}) 由于DVH表示的是各不同体积受到照射的情况,为了更为简便地使用这些数据来预测正常组织放射性损伤发生率(normal tissue complication probability, NTCP),Burman 等[39]发展了一种将许多小体积的不同受照剂量的组织归一为"有效体积"的方法。在这一方法中,单一的受到某一参考剂量照射的有效体积取代了许多不同剂量照射的不同体积的数据。这一方法可以用来计算受到不均匀照射组织的NTCP。

(3) 功能亚单位 Withers 等[40]建立了功能亚单位的概念,他将人体器官分为两大类型:一种类型称为"串联器官"(serial organs),其特点是功能亚单位之间呈现类似物理学上串联的关系,一个亚单位功能丧失就可造成整个器官功能的丧失,比如脊髓;另一种称为"并联器官"(parallel organs),其特点是功能亚单位之间呈现类似物理学上并联的关系,放射损伤与功能亚单位丧失的数目有关,比如肺组织。根据这一概念,Niemierko 和 Goitein[41]提出了估算NTCP的另一种方法——关键体积模型(critical volume model)。这一模型认为器官功能损伤与放射后丧失的不能替代的功能亚单位数目有关。

7. 计划优化

最佳的肺癌治疗计划应满足以下标准,肿瘤必须得到尽可能均匀的高剂量照射,正常肺组织的受照体积应尽可能小,肺损伤必须控制在可接受的水平,脊髓、心脏、食管等器官的受照剂量也必须控制在可接受的水平。许多在计算机上进行的模拟研究发现三维适形放疗能够比二维计划更好地满足提高肿瘤剂量和减少正常组织照射的要求。但什么是最优化的治疗计划则尚无确切的评价指标。目前常用的设计三维计划的方法有三种。一种是计划给予靶区一定的剂量,在达到这一剂量要求的同时尽可能减少重要器官的剂量,例如,在达到给予临床肿瘤灶7000cGy的剂量和淋巴引流区5000cGy的剂量要求的同时,安排最有利于保护危及器官的治疗计划。第二种是事先确定肺、脊髓等重要器官的受照体积和剂量,在达到保护这些器官的前提下,尽可能提高靶区的剂量,如在保证受照剂量≥20Gy肺体积占总肺体积百分比(V_{20})<30%、脊髓剂量<45Gy的前提下,设计能够给予靶区最高剂量照射的计划。第三种非常复杂,要求设计出在肿瘤控制率(tumor control probability, TCP)和NTCP之间进行平衡,达到最大的治疗比的放疗方案,使得下式中F因子达到最大化:F=TCP(1-NTCP)。这需要根据可靠的临床数据建立有实际意义的计算机软件系统,利用反向治疗设计系统(inversed treatment planning, ITP)来完成,根据已有的成功的治疗计划的数据,使用计算机系统确定哪一个治疗计划模型能够达到某种治疗目的。这些初步的人工智能研究还处于开始阶段,这样理想化的公式实际并不存在。即使有好的剂量体积数据存在,也并不能合并所有肺、脊髓和其他器官的NTCP。临床医学有其模糊性质的一面,根据临床试验和统计学处理找到一个有利于最大多数病人的治疗原则是可能的,但仅仅依靠计算机和几个数学模型便决定一个放疗计划的NTCP和TCP是困难的,因为,决定肺癌病人预后的因素众多,甚至包括患者的心理状态。

为了简化治疗计划设计的过程,可以采用以下的方法。首先确定一套适用于不同类型病人的射野设计规则,例如,筛选出符合一定病期、原发灶大小和位置NSCLC剂量学要求的几套"计划套餐"。然后在具体应用时根据病人情况"套用"最接近实际情况的某一计

划，再对各野的剂量权重进行调整，并决定是否使用楔形板。

8. 三维适形放疗对设备的要求

除了体位固定装置、CT 模拟机和 3D-TPS 外，实现三维适形放疗还需要以下设备。

(1) 加速器(accelerator)　与常规放疗技术相比，三维适形放疗需要使用更多的射野，需要进行复杂的共面或非共面的臂架和床面的旋转，同时这些射野形状是不规则的以适合靶区的形状，可能还需要不同的补偿滤过。如果用传统的加速器和切割挡块来实施治疗将会十分不便和费时，并且增加治疗费用。新型的加速器增加了自动控制功能，在治疗完一个射野后，加速器在计算机控制下自动调整到下一个射野治疗需要的位置，包括自动完成臂架和床面的旋转、射野大小和形状、所需的补偿滤片等。使得治疗可以快速地进行，降低了治疗费用。

(2) 多叶准直器(multileaf collimators, MLC)　MLC 由多对独立控制的金属叶片组成，这些叶片可以组合成各种不同的形状，在大多数情况下能够取代铅膜。它们能够在数秒之内自动地转换形状，在动态的旋转治疗中完成对每个射野形状的要求。动态 MLC 和专用计算机软件结合在一起就可以进行调强适形放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)，IMRT 在肺癌治疗中的应用正在研究之中。

(3) 呼吸门控技术(gated radiation therapy, GRT)　呼吸对肺癌放疗靶区的形状和大小有很大的影响，每个病人的情况又各不相同，还受到肿瘤所处位置的影响。因此，在设计计划之前，对病人的呼吸运动进行观察十分重要。为了克服呼吸运动对靶区的影响，通常的做法是扩大靶区的边界，预留缓冲区域，结果是增加了设计计划的难度和正常组织的受照剂量。近年来发展起来的呼吸门控技术有可能解决这一问题。这一技术可使加速器在呼吸周期的某一固定阶段出束照射，这样使得靶区相对固定，减少了呼吸运动造成的靶区移动，从而减少 PTV 的体积和正常组织的受照剂量。实现 GRT 需要在三维适形放疗的整个过程中都要考虑呼吸周期中所需的照射阶段的一致性，体位标记、CT 模拟、实施放疗均应在同一呼吸阶段进行。CT 扫描必须在这一阶段快速完成，加速器必须能够在出束和关闭之间快速切换，并保持线束质量的稳定。实现 GRT 的设备包括感知呼吸压力、呼吸曲线描绘、信号转换和传递、呼吸门控制等系列装置。Rosenzweig[42]研究了在深呼吸时进行放疗对肺损伤的影响，三维计划显示，6 例病人 NTCP 均有所下降。Wong 等[43]利用呼吸控制技术(active breathing control, ABC)和较小的 PTV 边界治疗了 12 例病人，这一技术是在计划和治疗中将病人呼吸控制在一定的状态下，达到减少呼吸运动和 PTV 体积的目的。Huang 等[44]研究了训练病人自我控制呼吸的方法，观察了 15 例病人在常规模拟下和自我控制呼吸模拟下的靶区和器官移动度。在常规模拟时，呼吸导致的线束中心位置移动 0.5～4mm，肺门移动 1～1.5cm，主动脉弓移动 0～0.5cm，位于下肺的肿瘤移动 1.5～4cm，位于中肺的肿瘤移动 0.5～2.5cm；而在深吸气时，线束中心位移 1～3mm，肿瘤平均位移仅 2mm。使用这一技术时，治疗必须在病人控制呼吸的短暂时间内快速进行。

9. 三维适形放射治疗非小细胞肺癌的临床经验

(1) 计算机模拟试验　许多计算机模拟实验比较了三维放疗计划和传统的二维

放疗计划的不同。这些研究均显示三维治疗计划能够提高高剂量放疗的治疗比[45,46]。Graham 等[46]用 DVH、TCP 和 NTCP 比较了 10 个 NSCLC 患者的三维和二维计划，结果显示三维计划中靶体积剂量覆盖的范围更好，而传统设计(例如共面的前后-后前加斜野)不能完全安全地使治疗肿瘤剂量超过 70Gy，当处方剂量升高到 75～80Gy 时，它们就不可能充分地保护正常组织。

(2) 危及器官的损伤　　在有关 NTCP 的研究中，通过 3D-TPS 的 DVH 以及由此派生的参数预测放射性肺损伤的研究相对深入一些。已有资料显示，用计算出的肺 NTCP 预测放射性肺损伤有一定的临床实用性。Martel 等[47]回顾性分析了 21 例非霍奇金淋巴瘤和 42 例肺癌病人急性放射性肺炎的资料，根据全肺 V_{eff}将病人分为高危险组和低危险组。V_{eff}与急性放射性肺炎之间有明确的相关性；放射性肺炎与肺平均受照剂量之间也有相关性，平均肺受量 18～21Gy 的病人未发生放射性肺炎，而发生放射性肺炎病人的平均肺受量为 24～26.1Gy。Marks 等[48]发现肺 NTCP 是最佳的预后因子，受照剂量>30Gy 的肺体积占总肺体积的比例(简称 V_{30})也有较好的预测作用。Armstrang[49]报道了 Memorial Sloan Kettering 癌症中心的资料。NTCP>12 时，严重放射性肺损伤发生率 29%，而 NTCP<12 时，发生率为 0%($P=0.03$)；分析还显示受照剂量>25Gy 的肺体积占总肺体积百分比(特称 V_{25})与肺损伤有密切的关系，当 $V_{25}>30\%$时，38%的病人发生了严重的肺损伤，$V_{25}<30\%$时，发生率仅为 4%($P=0.04$)；1 例肺 NTCP 为 85%、V_{25}达 49%的病人发生了致死性肺损伤。Graham 等[50]对三维适形放疗放射性肺损伤与 DVH 提供的参数之间的关系进行了分析。99 例功能状态良好，确诊前没有明显体重减轻的Ⅰ～ⅢB期病人接受根治性的三维放疗，淋巴引流区剂量 50Gy，临床肿瘤灶剂量 70Gy，DVH 提供的参数有受照剂量≥20Gy 肺体积占总肺体积的比例(V_{20})、全肺有效体积(V_{eff})和全肺平均剂量(total lung mean dose，D_{mean})。单因素分析发现以上三种参数和原发灶所在位置(上叶/下叶)均与≥2 级放射性肺炎有关，但在多因素分析中只有 V_{20}是惟一的独立预后因素，作者建议用 V_{20}作为评价三维计划中肺损伤可能性的指标，以及设计剂量递增试验的依据。Kwa 等[51]总结了 5 个放疗中心共 540 例病人的资料，发现平均肺受照剂量是惟一的有效参数，随着肺平均受量增加，放射性肺炎的发生率随之增加。

急性放射性食管炎是另一个三维适形放疗主要的剂量限制性因素。在 60Gy/6 周的常规胸部放疗中，食管损伤不是一个主要的治疗毒性；在超分割和加速超分割放疗中，由于周剂量率提高，急性放射性食管炎发生率和严重程度明显高于常规放疗，这一现象也表现在肺癌三维适形放疗中，其原因是放射总剂量明显高于常规放疗。Maguire 等[52]报道了美国 Duke 大学放疗中心的研究资料，他们用 3D-TPS 工具对 91 例接受高剂量适形放疗的 NSCLC 病人进行了分析，校正后的照射剂量中位值为 78.8Gy(62.4～85.6)，超分割放疗 58 例，配合化疗 43 例。全组没有 4、5 级食管毒性发生，3 级急性放射性食管炎发生率 11%，放疗前有吞咽困难($P=0.10$)和超分割放疗($P=0.11$)与此有关，其他食管剂量学方面的参数均与急性放射性食管炎无显著关联。66 例可评价的病人中有 12 例(18%)发生后期食管损伤，单因素分析显示，接受>50Gy 剂量的体积占总食管体积的百分比(V_{50})($P=0.05$)、食管表面区域接受>50Gy 剂量的百分比($P=0.05$)、食管全周受照>50Gy 的长度($P=0.04$)和食管全周接受>80Gy 剂量的百分比($P=0.02$)与后期食管损伤显著相关。在多因素分析中，只有 V_{50}($P=0.02$)和食管全周接受>80Gy 剂量的百分比($P=0.02$)有统计学意义。

脊髓放射损伤一向最受关注，目前在多数三维适形放疗中脊髓受照剂量控制在不超过45～50Gy的水平。与肺和脊髓相比，心脏放射损伤一直未受到很好的重视。由于心脏毒性是后期放射损伤，而NSCLC患者放疗后长期生存率较低，没有足够的病例研究肺癌患者放疗的心脏毒性。在常规放疗时，通常不考虑肝脏或肾脏的受量，但是三维适形放疗使用非共面野时，必须考虑许多腹部脏器的耐受性。因此，在进行三维适形放疗时，上述器官的受照体积和剂量也应给予足够的重视。

（3）临床试验的结果　由于三维适形放疗能够使高剂量区域集中，降低正常组织的受照剂量，而增加照射剂量一直被认为可以提高NSCLC的局控率，首先开展的临床试验是试图了解在毒性可以耐受的前提下，三维适形放疗可以增加多少照射剂量，即剂量递增试验。

Michigan大学放疗中心从1985年开始常规使用三维放疗计划系统。他们总结了88例病人接受单纯三维适形放疗的治疗结果，这个报告的目的是为剂量递增试验找到一个合适的开始剂量。放疗采用常规分割方式，肺的密度未做校正，总剂量为60～74Gy（中位67.6Gy），随访期为12～78个月（中位＞24个月）。全组患者的中位生存时间和2年生存率分别为15个月和37%，疗效优于以往单纯放疗（包括超分割69.6Gy）或放化联合治疗的同类患者。在Ⅱ期患者中，高剂量组（≤67.6Gy相对于＞67.6Gy）的局控率明显高于低剂量组（$P=0.018$），生存率也具有明显的优势（$P=0.061$）。这个相对较高的剂量能够被病人很好地耐受，没有病人死于治疗毒性，只有一个患者发生了危及生命的肺炎。然而，局部失败率仍高达62%。关于靶区大小的分析显示，采用大野进行预防性淋巴区域照射的患者与仅仅照射CT扫描或其他检查确定的临床肿瘤，在局部失败率或生存率上没有差别[53]。由于局部失败仍然是放射治疗NSCLC的主要问题，并且在肿瘤局控上存在剂量-效应关系，不做预防性照射淋巴引流区的小靶区治疗和包括预防性区域在内的大靶区治疗结果相同，提示可以采用仅照射临床肿瘤灶的靶区设计以提高剂量。基于以上发现，Michigan大学进行了临床1期试验，即三维适形放疗治疗因内科原因不宜手术和肿瘤局部晚期无法切除的NSCLC的剂量递增试验。在试验设计中，根据肺V_{eff}将患者分为五个剂量递增组，肺V_{eff}越低，设计剂量递增越高，病人按照预测的肺毒性的水平进入相应的剂量递增组别（表12-2）。靶体积由CT扫描确定，仅仅包括GTV加上短径≥1cm的淋巴结，这个体积根据器官运动、亚临床灶和摆位误差在三维方向上至少扩大1cm。对包括锁骨上、纵隔、隆突下和肺门淋巴结在内的淋巴引流区不做常规预防性照射。开始剂量为63Gy，29个入组患者中有2例发生3级食管炎，没有发生严重的急性放射性肺炎。所有的严重毒性反应发生在靶区较大的照射组（＞0.40 V_{eff}）。在＞0.40 V_{eff}组、0.20～0.25 V_{eff}组和＜0.20 V_{eff}组，剂量分别递增至65.1Gy、84.0Gy和92.0Gy，随着受照一定剂量的肺体积的减少，可以给予肿瘤灶更高的剂量。远处转移是主要的失败原因，只有一个患者发生局部肿瘤进展。尽管未将淋巴引流区域包括在靶体积内，没有患者发生未受照射的淋巴引流区域失败，1年生存率为65%。这些最初的结果显示，这个NSCLC的剂量递增方法是可行的，使用三维适形放疗可以给予临床肿瘤灶84.0Gy的剂量。虽然84.0Gy已经是一个很高的剂量，仍然有一个治疗了84.0Gy的靶区发生了两处肿瘤进展，意味着更高剂量的照射可能是需要的。后期毒性和疗效必须进行进一步的随访来评价[54]。

表 12-2 Michigan 大学剂量递增试验计划

	根据肺 V_{eff} 确定的剂量递增组				
NTCP(%)	<0.20(Gy)	0.20～0.25(Gy)	0.25～0.31(Gy)	0.31～0.40(Gy)	>0.40(Gy)
5	94	75.6	63.0	50.4	46.2
10	92	84.0	69.3	56.7	50.4
20	100.8	92.4	75.6	60.9	54.6
30	109.2	98.7	81.9	65.1	58.8
40		105.0	86.1	69.3	63.0
50			90.3	73.5	65.1

Armstrong 等[55]总结了 Memoriao Sloan-Kettering 癌症中心最初的剂量递增试验治疗的 18 位病人的急性毒性反应。他们给予病人统一的照射剂量，而不是根据每位病人肺组织受照的实际情况设计治疗计划，所有的患者接受了选择性淋巴引流区 50.4Gy 的照射，包括单侧的锁骨上淋巴引流区域，肿瘤的总剂量为 70.2Gy，分割剂量为 1.8Gy。毒性反应尚可以耐受，但 1 例患者发生了 5 级(致命的)急性放射性肺炎，这个患者大约有 50%肺体积受到超过 25Gy 的照射，预测的 NTCP>80%。基于这些观察，试验被修改为在预计肺 NTCP≤20%的前提下给予靶区最大的剂量，并且减少照射淋巴引流区的范围。Armstrong 等[56]报道了修改后试验的结果。45 位患者进入试验，随访 44 个月时，中位生存时间 16 个月，胸腔内肿瘤无进展生存率 54%，疗效令人鼓舞。当超过 30%肺体积受到≥25Gy 的照射，38%(3/8)患者发生了严重的急性肺毒性(3 级或更高)，而≤30%肺体积受到≥25Gy 的照射时仅为 4%。

华盛顿大学放疗中心一项待发表的 126 例病人的临床 Ⅰ/Ⅱ 期试验结果表明三维适形放疗明显提高了疗效，中位生存期 21.5 个月，1、2、3 年生存率分别达到 57%、43%和 29%。

RTOG-9311 是正在进行的一项多中心的剂量递增试验，采用了与 Michigan 大学放疗中心类似的方法。按照肺 V_{20}将病人分为三组分别进行剂量递增(表 12-3)。

表 12-3 RTOG 三维适形放疗剂量递增试验

组别(V_{20})	剂量递增计划
第一组(<25%)	剂量水平 1:70.9Gy/33fx/7～8wks
	剂量水平 2:77.4Gy/36fx/7～8wks
	剂量水平 3:83.4Gy/39fx/8～9wks
	剂量水平 4:90.3Gy/42fx/9～10wks
第二组(25%～37%)	剂量水平 5:70.9Gy/33fx/7～8wks
	剂量水平 6:77.4Gy/36fx/7～8wks
	剂量水平 7:83.4Gy/39fx/8～9wks
第三组(≥37%)	剂量水平 8:64.5Gy/30fx/6～7wks
	剂量水平 9:70.9Gy/33fx/7～8wks
	剂量水平 10:77.4Gy/36fx/7～8wks

停止剂量递增的毒性标准：15%的病人发生≥3 级急性肺放射损伤为剂量限制。每组剂量递增方法如下：5 个病人进入剂量水平 1 组，如无≥3 级急性肺放射损伤，则进入下一剂量水平。这将使 90%的可信限实际毒性在 15%内(0/15)。但是，如果有一例 3 或 4 级肺毒性，则增加 10 例。如无肺毒性，则进入下一剂量水平。这将使 90%可信限实际肺毒性在 15%以内(1/25)。如果在开始 25 例中有两例或以上 3 或 4 级肺毒性发生，则该剂量事实上太大。

复旦大学肿瘤医院放疗科按照类似以上 RTOG 剂量递增方法进行的试验正在进行之中[57]。

表 12-4 显示，这些结果是初步的，但是显示出 3D TPS 在计划设计和预测正常组织损伤方面的优势；临床 I 期试验表明，三维适形放疗可以明显提高肿瘤照射剂量而不增加正常组织的剂量，初步结果令人鼓舞；肺门和纵隔淋巴引流区应否进行预防性照射存在争议，但倾向于减少预防性照射的范围。如何将这一新技术应用到 NSCLC 的综合治疗中，是今后的研究的重点内容。

表 12-4 临床试验的结果

作　者	病例数	中位剂量	中位生存期(月)	生存率(%)/年
Hazuka	88	>67.6	15	15/3
Sibley	37	66	19.5	37/2
Armstrong	45	70	16	33/2
Graham	126	69	21.5	29/2

二、放疗和化疗的联合应用

尽管加速超分割和适形放疗等新技术使 NSCLC 放疗的疗效有所提高，但放疗后局部失败和远处转移的发生率仍然很高。多年来一直在探索放疗的基础上结合全身化疗以减少远处转移，近年来更希望通过合理的放化综合治疗达到不仅减少远处转移，而且提高肿瘤局部控制率的目的。通过多年的研究对放化综合治疗的生物学基础已有一定的了解，近年来的研究显示一些化疗药物既具有明显的细胞毒作用，又有很好的放射增敏效应，它们中的代表药物是顺铂(cisplatin，DDP)、紫杉醇类(taxanes)和吉西他滨(gemcitabine，健择)。放化综合治疗的临床应用也有了长足的进步，已经取代单纯放疗成为不能手术的局部晚期 NSCLC 中“有利型”患者的标准治疗方法[58]；三维适形放疗与紫杉醇/吉西他滨为基础的化疗的联合应用是最具前景的治疗模式。

(一) 联合应用的生物学基础

1. 预防抗治疗的肿瘤克隆出现

由于普遍存在的肿瘤细胞群的异质性，敏感的细胞群易被放疗或化疗杀灭，残留的细胞群往往具有治疗抵抗性(resistance)，加之肿瘤克隆(clone)细胞在增殖中的畸变不断发生，抗治疗的克隆细胞亚群也逐步增加，从而导致残留肿瘤会在治疗过程中出现抵抗性。

对一种治疗方法抵抗的肿瘤克隆细胞可能对另一种治疗方法敏感，因而放射和化疗联合应用有互补作用，从而阻止抗治疗的肿瘤克隆细胞群的产生，提高治疗效果。Goldie 和 Coldman[59]认为对药物或放射抵抗的细胞群的产生取决于肿瘤克隆源性细胞的数目及其突变的频率，两种治疗方法的联合应用有助于早期清除抵抗细胞，从而减少克隆源性细胞的数目及其突变的频率，阻止治疗抵抗性克隆的产生。还有证据表明，一些对化疗的抵抗性来自于细胞和药物的作用以及靶细胞酶类的变化，而这类抵抗性一般不会作用于放射。当然临床上也常常有对放疗和化疗交叉抵抗的情况，然而许多实验和临床资料仍表明，放化疗联合应用有可能减少抗治疗克隆的出现。

2. 空间联合作用

Steel[60]将立体联合作用方式定义认为，两种治疗方法之间没有相互作用，杀灭肿瘤的效应各自独立。这一模式是局部肿瘤得到有效治疗后，进行辅助化疗的理论基础。比如局部肿瘤根治性手术或放疗后，对可能业已存在的远处转移灶进行辅助化疗，又如白血病和小细胞肺癌化疗后进行脑预防性照射。

3. 增效作用

放疗和化疗最终效应大于两者各自使用时的效应，即 1＋1＞2。这种情况见于低剂量的与放射有协同作用的化疗药物和放射联合应用。低剂量化疗单独应用的作用很小，但与放疗合用时可增加放疗的有效性。这些增效作用的确切机制还不很清楚。部分研究提示有以下可能的机制：①肿瘤细胞群同步化：如紫杉醇令大批肿瘤细胞受阻于 G2/M 期，而 G2/M 期是细胞周期各期相中对放射线最敏感的时相。②再氧化作用：乏氧细胞具有抗放射性，顺铂有乏氧细胞再氧化作用，从而提高了细胞的放射敏感性。③乏氧细胞杀灭作用：丝裂霉素有直接杀灭乏氧细胞的作用，因而使放疗的效应增加。④阻止放射损伤的修复：在分割放疗期间，亚致死性损伤和潜在致死性损伤能够修复，使放射杀灭效应减弱，多柔比星、顺铂、博莱霉素等能阻止上述放射损伤的修复，从而加重了致死性放射损伤。

4. 阻止放疗中残留肿瘤细胞的增殖

放疗一般要进行 6～7 周，在此期间残存的肿瘤细胞会发生加速再增殖，因而需要更高的剂量来杀灭这些新增殖的肿瘤细胞。放疗同时合并化疗能够杀灭或抑制增殖的肿瘤细胞，同时由于处于增殖周期中的细胞对化疗更敏感，所以杀灭效应更强。

5. 降低治疗的毒性

诱导化疗能使肿瘤缩小，放射治疗野因而缩小，使放疗的毒副作用减轻。另外，肿瘤体积缩小后，肿瘤血液供应改善，使得更多的细胞进入增殖周期，提高了肿瘤整体的放射敏感性，因而放射剂量可以适当降低，有利于减少放射并发症。

（二）联合应用的机制

1. 顺铂与放疗

20 世纪 70～80 年代，实验研究证明了 DDP 具有放射增敏作用[61,62]，放射前给予

DDP,使放射后细胞生存曲线的斜率变小。实验资料提示DDP通过与DNA单链和双链交叉连结的作用机制,阻止亚致死性损伤和潜在性放射性损伤的修复,从而使放射的效应增加。同类药物卡铂也显示了放射增敏作用,由于卡铂可以用到比DDP更高的剂量,其临床效应可能更强。DDP的放射增敏作用在每日多次照射时似乎更强,治疗增益来自于DDP有更多的机会抑制亚致死性损伤的修复。实验资料还显示,DDP作为放射增敏剂使用时,以持续静脉给药更好,可能的解释是除了对G1期相对敏感外,DDP基本上是一个细胞周期非特异性药物,延长其和肿瘤细胞的作用时间有利于增加放射增敏作用。另外,持续给药时DDP的肾毒性相对较低[63]。

2. 紫杉醇与放疗

紫杉醇类药物具有独特的细胞毒作用机制,它能够促进细胞有丝分裂过程中微管双聚体的装配并阻止其解聚。微管功能不仅在细胞分裂纺锤体形成,而且在保持细胞形态、细胞动力、信号传导等方面均起着重要作用。这些功能的损害将会引起细胞凋亡和使肿瘤细胞阻滞于G2/M期,这正是对放射最敏感的细胞周期时相,也是紫杉醇增加放射对肿瘤杀灭作用的主要生物学基础。在细胞学实验中,紫杉醇对一系列肿瘤细胞系具有放射增敏作用[64,65];但是,不同细胞对紫杉醇的敏感性存在巨大的差异。无论是对紫杉醇敏感还是抗拒的肿瘤细胞都发生细胞周期捕获(cell cycle capture),但只有部分的细胞死亡是由紫杉醇诱发的凋亡所引起;还有很多停滞在G2/M期的细胞并没有表现出"应有"的对放射的敏感性[66]。研究显示,紫杉醇与放疗联用中,紫杉醇合适的给药时机是放疗前2～3天,这同样提示紫杉醇的放射增敏可能不仅仅是由于细胞周期同步化引起的,提示紫杉醇细胞毒和放射增敏作用还有另外的机制,很难单纯用细胞周期捕获来解释。有研究表明,肿瘤细胞的再氧化是紫杉醇放射增敏的机制之一,这种再氧化是由紫杉醇引起的细胞凋亡导致的细胞丢失所致[67,68]。放疗引起的凋亡在放疗后数小时就发展到高峰,而紫杉醇引起的凋亡在放疗后数小时才开始出现,在2天后达到高峰。有研究表明,对紫杉醇细胞毒作用表现为凋亡的肿瘤也倾向于在电离辐射的诱导下表现出明显的凋亡。

3. 吉西他滨与放疗

吉西他滨是一种核苷衍生物,由脱氧胞苷激酶诱导的细胞内磷酸化产生它的活性代谢产物双磷酸盐(dFdCDP)和三磷酸盐(dFdCTP)。吉西他滨有很好的膜渗透性,dFdCTP在细胞内有很长的半衰期。已经发现吉西他滨通过多种机制干扰DNA合成:① dFdCTP通过抑制核糖核苷还原酶减少脱氧核苷酸库;② dFdCTP与dCTP竞争结合入DNA链中;③ 体内试验提示一旦dFdCTP结合入延长的DNA链中,只有一种外来的脱氧胞苷可以随后添加入此链,这样就阻止了DNA的聚合作用[69]。此外,吉西他滨在许多小鼠实体瘤和人类异种移植瘤中显示了抗肿瘤活性,而且肿瘤细胞中不断增多的脱氧胞苷激酶可以增强吉西他滨的抗肿瘤能力,进而提高治疗比。体内试验时,吉西他滨对肿瘤细胞具有放射增敏作用,放射增敏比可达1.8,特别是当吉西他滨处于高浓度和与肿瘤细胞有较长的持续作用时间时[70]。研究证明吉西他滨有效地阻止了放射后的染色体修复,因此,提高了残存染色体断裂的次数。近期有报告显示当每周给予一或两次吉西他滨时,可以显著地提高一种在裸鼠身上生长的、局部分次照射的人类鳞状细胞癌的放射反应[71]。

（三）临床试验的结果

从临床的角度考虑，放化综合治疗的主要依据是两种治疗手段单独应用时的疗效都很差，而两者治疗失败的原因不同，放疗无法控制远处转移，化疗控制不了大体积的局部肿瘤。我们希望化疗药物既能够清除微小转移，又能够控制局部肿瘤，但是在现阶段以单纯化疗治疗 NSCLC 显然不现实。因为即使是对化疗非常敏感的 SCLC，甚至极为敏感的恶性淋巴瘤，大体积的临床肿瘤灶也需要加以局部治疗。未经治疗或治疗不充分的局部肿瘤灶是不能手术 NSCLC 的最主要死亡原因，这一观点有四个方面的证据：① 单纯放疗后，出现射野内肿瘤进展病例的生存率比肿瘤得到控制的病人差[illegible]；② 姑息放疗或单药化疗后病人死于胸腔内病灶者多于死于胸腔外转移[74]；③ Saunders 等[75] 对接受大分割放疗后的失败原因进行了详细的研究，大多数病人进行了尸体解剖，72%的病人死于胸腔内病灶，只有 15%死于远处转移。Perez 等[illegible]的资料也表明，改善局部肿瘤控制率可以降低远处转移的发生；① 后面将要提及的放化同时治疗改善了局部控制率，进而提高了总体生存率。因此，在放化综合治疗中首先要考虑的问题仍然是如何控制局部肿瘤。

在已发表的放化综合治疗 NSCLC 的临床研究报告中，我们选择了权威肿瘤研究机构进行的合理设计的前瞻性随机临床试验的结果为依据，论述放化综合治疗的现状和进展。

1. 诱导化疗加放疗

诱导化疗加放疗是 NSCLC 治疗中为避免毒性相加而最常采用的手段。单药试验表明 DDP 以外的单一细胞毒药物，如甲氨蝶呤（MTX）、多柔比星（阿霉素，ADM）、长春地辛（VDS）和长春新碱（VCR）等与放疗联合应用与单纯放疗相比没有延长病人的存活时间。不包含 DDP 的多药化疗试验中，化疗的加入不延长病人的中位生存期及长期生存率。以 DDP 为基础的联合化疗试验取得了较好的效果。尽管许多随机试验表明，联合 DDP 的放化疗与单纯放疗总的生存率没有统计学差异，但三个大样本的随机试验显示了该方案的优势，这三个试验均使用 DDP 为基础的联合方案和总剂量≥60Gy 的常规分割放疗（表 12-5）。

表 12-5 以 DDP 为基础的诱导化疗加放疗的随机试验结果

作 者(年份)	例 数	放疗剂量(Gy)	化疗方案	中位生存期(月)	2年生存率(%)	P 值
Dillman[76]	78	60	DDP+VBL	13.8	26	0.0066
(1990)	77	60		9.7	13	
Chevalier[77]	176	65	DDP+VDS+CTX	12	21	<0.02
(1991)	177	60		10	14	
Crino[78]	33	56	DDP+VP16	52	30	0.0559
(1993)	33	56		36	14	
Sause[79]	230	60	DDP+VBL	14	15/3 年	0.03
(1995)	222	60		11	9/3 年	

注：DDP，顺铂；VBL，长春碱；CTX，环磷酰胺；VP 16，依托泊苷（鬼臼乙叉甙）

第一个试验是由CALGB进行的84-33试验[76]，研究组使用DDP(100mg/m²，第1，29天)加长春碱(vinblastine，VBL)(5mg/m²，每周1次，共5周)，放疗于第50天开始，每次2Gy，每周5次，总剂量60Gy，对照组使用相同放疗。中期分析显示诱导化疗提高生存率的程度达到提前终止试验的标准，因此，该试验因未达设计要求的样本量而提前终止。长期随访的结果证实了中期分析的发现，放化疗组5年生存率19%，单纯放疗组7%($P=0.01$)，试验还发现诱导化疗降低了远处转移率，但对局控率未有任何帮助[80]。

第二个试验来自Le Chevalier领导的法国协作组[77,2]。研究组放疗前使用三个周期的化疗，方案为DDP(100mg/m²，第2天)、长春地辛(vindesine，VDS)(1.5mg/m²，第1～2天)、环磷酰胺(cyclophosphamide，CTX)(200mg，第2～4天)和洛莫司汀(lomustine，环己亚硝脲)(75mg/m²，第3天)。放疗于第75～80天开始，每次2.5Gy，每周4次，总剂量65Gy，对照组使用相同放疗。结果显示，诱导化疗减少了远处转移率，提高了生存率，但未能提高局控率。该试验最大的特色是在随访中使用纤维支气管镜检查和原发部位活检作为评价局部控制的手段，结果表明，诱导化疗对局部肿瘤的控制没有帮助，两组局部肿瘤失败均超过80%。

第三个试验是RTOG和美国东部肿瘤协作组(Estern Cooperative Oncology Group，ECOG)联合进行的试验(RTOG88-08和ECOG45-88)[79]。研究设计与CALGB84-33相似，诱导化疗加放疗和单纯放疗组与CALGB84-33的设计相同，另加入了第三组单纯超分割组。结果再次证实了这一治疗方案的优势，3年生存率放化疗组15%，单纯超分割组14%，单纯常规放疗组9%。Komaki等[81]对治疗失败的原因进行了分析，发现诱导化疗减少了远处转移，但是仅限于鳞癌患者，对局控率没有任何帮助。值得注意的是，在法国协作组的试验中远处转移减少也是在鳞癌病人。

以上三个Ⅲ期试验证实诱导化疗对放射治疗局部晚期NSCLC有肯定的影响。诱导化疗仅减少了远处转移，而且主要是减少了鳞癌病人的转移。非手术综合治疗的局控率比以前的试验低(由于采用了更严格的评价手段)，诱导化疗对局部肿瘤控制并无明显影响。

另外，诱导化疗以2～3个疗程为宜。理由如下：① 文献报道取得较好疗效的诱导化疗多为2～3个疗程，没有资料表明增加诱导化疗疗程能够提高疗效；② 化疗疗程过多、强度过大将影响随后放疗的实施，而放疗是这一类型患者最主要的治疗；③ 单用化疗控制NSCLC临床病灶是困难的，在临床上经常可以看到化疗1～2疗程时肿瘤有缩小，而继续化疗反而出现肿瘤增大的现象。

法国Gustave Roussy研究所和英国医学会癌症试验办公室协作进行了一项研究[82]，通过对1961～1991年开展的52项试验的最新资料的Meta分析，澄清了诱导化疗在NSCLC治疗中的作用，其中22项试验对单纯放疗和放化联合治疗进行了比较。放射增敏研究被排除在分析之外。在17项有临床分期资料的研究中，13项研究的病例中Ⅲ期病人所占比例超过70%，另4项研究中Ⅰ、Ⅱ期病例和Ⅲ期不能手术的病人分布均匀。结果显示，联合化疗明显增加了疗效。总的危险度(HR)为0.90($P=0.006$)，2年绝对生存率提高3%，5年提高2%。提供以上数据的研究多数是以DDP为基础的化疗(超过50%)，这些资料更强烈支持联合化疗的好处，HR为0.087($P=0.005$)，绝对生存率2年提高4%，5年提高2%，95%置信区间分别为1%～7%和1%～4%。

基于文献报道的ⅢA和ⅢB期病例临床试验的Meta分析表明，以DDP为基础的联合化疗降低了ⅢA～ⅢB期NSCLC的2年死亡危险度30%，而非DDP联合化疗为18%[83]。

2. 同时放化疗

同时放化疗是近年来备受关注的放化综合治疗的方法，其理论上的优势是通过两种治疗效应的同时直接叠加甚至协同增效作用增加局部肿瘤控制的几率。但紧随的不利之处是，毒性增加和临床应用时由于毒性严重导致剂量经常人为变化而难以达到最佳的组合。同时放化疗常见的毒性反应有骨髓抑制、放射性食管炎、放射性肺炎等。

（1）单一药物同时放化疗　单一药物化疗与放疗同时使用的目的是，希望与放疗有协同增效作用的药物能够增加局部肿瘤的控制率。临床Ⅲ期随机试验表明，多数单用顺铂的放化同时治疗没有明显提高生存率。这种情况归因于低剂量的单一药物缺少足够药物活性[84~86]。而规模最大的由Schaake-Koning等[87,88]报道的欧洲癌症治疗研究组(European Oncology Reseach and Treatment Commission，EORTC)88-44试验表明DDP与放疗同时使用有明显优势。331例患者随机分成三组，单纯放疗组使用分段放疗，第一段每次3.0Gy，每周5次，共10次，第二段每次2.5Gy，每周5次，共10次，两段中间休息3～4周，每日DDP组相同放疗加每日使用DDP 6mg/m²，每周DDP组相同放疗加每周使用DDP30mg/m²。结果显示，每日应用DDP组显著提高了生存率：1、2和3年生存率分别为54%、26%和16%，而单纯放疗组分别为43%、13%和2%(P＝0.003)。每日联合DDP的放化疗提高生存率的原因是局部控制的改善(表12-6)。

表12-6　DDP单药同时放化疗的疗效

作者(发表年)	例数	化疗	放疗剂量(Gy)，方式	中位生存期	2年生存率(%)	P值
Soresi[89]	45	DDP/周	50，连续	16个月		无差异
1988	50		50，连续	11个月		
Trovo[90]	83	DDP/日	45，连续	9.9个月	20	无差异
1902	90		45，连续	10.3个月	15	
Schaake[88]	107	DDP/日	55，分段		26	0.003
1992	110	DDP/周	55，分段		19	
	114		55，分段		13	
Blanke[91]	104	DDP	60，连续	43周	18	无差异
1995	111		60，连续	46周	13	

（2）多种药物同时放化疗　这是一种强烈的非手术综合治疗方式，治疗毒性也是强烈的，因此治疗的主要对象是一般情况尚好，肿瘤对全身状况影响较小的病人。设计此类临床试验的基础是前述单药DDP同时放化疗的疗效明显优于单纯放疗[88]，以及Meta分析[83]发现以DDP为基础的联合化疗加放疗提高了疗效。RTOG已进行了几个多药化疗(mutiple agent chemotherapy)同时放疗的临床Ⅲ期试验(表12-7)。

表 12-7　多药同时放化疗的疗效

作者/发表年份	例　数	化　疗	放疗剂量(Gy)、方式	中位生存期	生存率/年
Byhardt[92]1995	42	DDP+VBL	69.6,1.2,bid	12.2 个月	28/2
Lee[93]1996	76	DDP+VP16	69.6,1.2,bid	21 个月	42/2
Reboul[94]1996	50	DDP+VP16	69.6,1.2,bid	18 个月	34.7/3
Jeremic[95]1996	65	CBP+VP16	69.6,1.2,bid	22 个月	23/4
	66	-	69.6,1.2,bid	14 个月	9/4

第一个 RTOG 多药同时放化疗试验由 Byhardt[92]进行了报道(RTOG 91-05),化疗使用的是前述的 CALGB 84-33 中相同方案,同时进行的放疗采用 RTOG 经典的超分割方案,每次 1.2Gy,每日 2 次,每周 5 天,总剂量 69.6Gy。入选的病人不属于预后很好的类型,62%为ⅢB 期,76%体重下降>5%。因此,12.2 个月的中位生存期是令人鼓舞的。在 RTOG 90-15 的基础上设计的 RTOG 91-06 试验的不同之处,是将原方案中的 VBL 改为每日口服 VP-16(DDP75mg/m²,第 1 天、第 29 天;VP-16 50mg,每日 2 次,第 1～14 天和第29～43 天),放疗使用相同的超分割放疗。结果为中位生存期 21 个月,2 年生存率 42%,这是"有利型"病人最好的治疗结果之一,但是急性反应较重[93]。为了减轻急性反应,RTOG 接着对 91-06 试验设计作了修改,将 VP-16 用法改为每天 1 次,每次 50mg,第 1～14 天和第 29～43 天,并且周末 2 天不用,这就是 RTOG 92-04 试验。结果表明急性毒性降低的代价是射野内肿瘤进展率增加[94]。

Jeremic 等[95]对超分割放疗合并同时化疗进行了临床试验,131 例 KPS≥50 的Ⅲ期 NSCLC 病人随机分为两组,试验组超分割放疗 1.2Gy,每日 2 次,每周 5 次,总剂量 69.6Gy,同时在每个放疗日使用卡铂 50mg 和 VP-16 50mg。对照组使用相同超分割放疗。结果表明放化同时治疗有明显的生存和局控优势,两组中位生存期分别为 22 个月和 14 个月。4 年生存率分别为 23%和 9%($P=0.021$),4 年局控率分别为 42%和 19%($P=0.015$)。两组急性和后期毒性相似。加入同时化疗对远处转移没有明显影响($P=0.33$)。

这些经临床Ⅱ期试验证实有希望的同时放化疗方案大多没有与当时的标准治疗单纯放疗作对比进行临床Ⅲ期试验,但是,由于Ⅱ期试验和个别Ⅲ期试验结果显示了明显优于单纯放疗的疗效,而且诱导化疗加放疗已显示出取代单纯放疗成为新的标准治疗的趋势,新一轮的临床试验直接进入了诱导化疗加放疗和同时放化疗进行对比的阶段。

3. 诱导化疗加放疗与同时放化疗的比较

如前所述,临床随机试验证实诱导化疗加放疗的疗效优于单纯放疗,减少了远处转移率;同时放化疗提高了肿瘤局控率,疗效优于单纯放疗,但治疗毒性增加。由此产生的问题是,诱导化疗加放疗和同时放化疗这两种方法哪种更有优势。已有两个临床Ⅲ期试验的报告对两种方法的安全性和有效性做出了回答。日本的 Furuse 等[96]报道了 320 例不能切除的Ⅲ期 NSCLC 患者随机分组接受诱导化疗加常规放疗或同期化疗加分段放疗的结果。同时放化疗组化疗方案采用 DDP 80mg/m²,第 1 天;VDS 3mg/m²,第 1 天、第 8 天;MMC 8mg/m²,第 1 天;每 4 周一个周期,共 2 个周期。放疗开始于第 2 天,2Gy 每日 1 次,

每周 5 次,3 周后休息 10 天,再重复以上放疗,总剂量 56Gy。诱导化疗加放疗组采用相同的化疗方案,放疗在化疗结束后进行,分割方式和总剂量与同时放化疗组相同,但取消分段休息。经过中位时间 5 年的随访后,同时放化疗的生存率优于诱导化疗组(P 0.03998),回归分析发现只有治疗方法和功能状态是独立的预后因子。同时放化疗能够被病人很好地耐受,约 80%的病人按照计划完成了放化疗或仅有轻微程度的计划调整,同时放化疗的造血系统毒性明显重于诱导化疗组($P<0.0001$),两组非血液毒性均为轻至中度,主要的剂量限制性毒性放射性食管炎两组相似,严重的放射性食管炎(3~4 级)发生率很低。在以前 DDP 加同时超分割放疗的试验中,≥3 级放射性食管炎发生率达 35%,而该试验所用的分段放疗使之降至<5%。试验结果还表明同时放化疗组局部肿瘤有效率显著高于诱导化疗组($P=0.0002$),而局部有效率的提高与同时放化疗组较高的生存率之间有明确的联系,这一结果支持已有资料得出的同时放化疗通过改善局部肿瘤控制率进而提高生存疗效的结论。该试验毒性在可以接受的水平,支持这一同时放化疗方法的疗效优于诱导化疗加放疗。尽管同时放化疗组总的生存率较高,但两组无瘤生存率以及治疗后病人的失败模式并无显著差异,同时放化疗组的脑转移率明显高于诱导化疗组($P=0.018$),这一现象其实可能就是同时放化疗组长期生存病人较多的结果。总之,这一试验的结果是令人鼓舞的,作者认为有必要探讨如何将更有效的化疗药物和更新的放疗技术应用于同时放化疗模式。

另一个重要的临床Ⅲ期试验是 RTOG 94-10 试验[97],在这一试验中,病人被随机分入三组,用以比较上述临床Ⅰ期试验中最有希望的诱导化疗加常规放疗、同时化疗加常规放疗、同时化疗加超分割放疗这三种治疗模式的疗效和毒性。①诱导化疗加放疗组:DDP 100mg/m^2,第 1 天、第 29 天;VBL 5mg/m^2,第 1、8、15、22、29 天;常规放疗开始于第 50 天,60Gy/(30 次·6 周)(RTOG 88-08)。②同时化疗加常规放疗组:DDP 100mg/m^2,第 1 天、第 29 天;VBL 5mg/m^2,第 1、8、15、22、29 天;相同的常规放疗与化疗同时开始于第 1 天(RTOG 90-15)。③同时化疗加超分割放疗组:DDP 50mg/m^2,第 1、8、29、36 天;VP-16 50mg 口服,每日 2 次,第 1~5、8~12、29~33、36~40 天(RTOG 92-04);超分割放疗开始于第 1 天,69.6Gy/(30 次·6 周)。共有 597 例病人适合疗效和毒性的评价,3~4 级非血液毒性以两个同时放化疗组为高,而以超分割组为最高,两组 5 级毒性(致死性)无差异,三组后期损伤无差异。中位随访期 40 个月时,诱导化疗组中位生存期为 14.6 个月,同时化疗加常规放疗组为 17 个月,同时化疗加超分割组为 15.6 个月,同时化疗加常规放疗显示了优于诱导化疗组的疗效,但差异未有统计学意义($P=0.08$)。

这两个试验表明在常规放疗的同时应用以 DDP 为基础的联合化疗,可以取得比诱导化疗加放疗更好的疗效,而且治疗毒性可以接受。

4. 新的化疗药物与放疗的联合应用

近年来,紫杉醇和吉西他滨这两类新的化疗药物显示了优于传统药物的有效性,并具有明显的放射增敏活性,它们与放疗同时应用的临床试验成为目前局部晚期 NSCLC 临床研究的热点之一。以下是已经发表的和正在进行的几个有代表性的临床试验。

(1) 紫杉醇与放疗　美国 Vanderbilt 大学放射肿瘤中心的 Choy 等[98~100]共进行了三个临床Ⅰ期试验。第一个是紫杉醇单药同时放化疗(LUN-27)[98]。33 例Ⅲ期病人入

组，紫杉醇每周1次，每次60mg/m²，共6周，同时放疗6周，每次2Gy，每周5次。中位生存期达20个月，1、2、3年生存率分别为61%、36%和16%。治疗毒性可以接受，3～4级放射性食管炎38%，2例3级放射性肺炎，1例死于非粒细胞减少性肺炎。接着进行的两个多药同时放化疗试验（LUN-56[99]、LUN-63[100]）的区别在于LUN-56采用常规放疗，而LUN 63采用超分割放疗，同时化疗采用相同方案，均为在放疗的同时每周应用紫杉醇50mg/m²和卡铂AUC＝2，共6个周期，同时放化疗结束3周后再进行辅助化疗两个周期，紫杉醇200mg/m²和卡铂AUC＝6，第1天、第22天。两组病人情况无差异，LUN 63（超分割）2年生存率46%，LUN 56（常规分割）为35%。主要的治疗毒性是放射性食管炎，3、4级放射性食管炎发生率分别为26%和46%。

这三个以紫杉醇为主的同时放化疗Ⅱ期试验包括了超过100例Ⅲ期病人，总的2年生存率40%，这是Ⅲ期NSCLC非手术治疗最好的2年生存率之一。主要的治疗毒性为放射性食管炎，严重程度和以DDP为基础的同时放化疗相似或稍低。

美国North Carrolina大学放射肿瘤中心将紫杉醇与三维适形放疗结合在一起，同时也将诱导化疗和同时放化疗结合在一起进行了临床Ⅰ/Ⅱ试验[101]。这一试验的设计几乎集中了现阶段非手术综合治疗的所有优势，紫杉醇加卡铂方案显示了优于传统化疗的有效率，诱导化疗降低了远处转移率，同时放化疗提高了局控率，三维适形放疗在提高放射剂量的同时降低了正常组织的损伤。可以说这是一个"完美的"放化综合治疗NSCLC的研究设计。适合入组的是"有利型"不能手术的Ⅲ期患者，先进行两个周期的诱导化疗，紫杉醇225mg/m²和卡铂AUC＝6，第1天、第22天。同时放化疗开始于第43天，紫杉醇45mg/m²和卡铂AUC＝2，每周1次，共6个周期，三维适形放疗设计为剂量递增试验，剂量水平依次为60Gy、66Gy、70Gy、74Gy，每天1次，每周5次。临床肿瘤灶和纵隔引流区照射至50Gy后，再行模拟CT扫描和制作第二段放疗计划，照射残存的临床肿瘤灶。试验结果如下，62例病人入组，48例病人完成诱导化疗后进入同时放化疗，在剂量递增过程中，没有发生剂量限制性毒性，在最高剂量水平组32例病人中有31例接受了74Gy的照射。最多见的治疗毒性是3/4级淋巴细胞减少，发生率81%，但是最主要的治疗毒性3/4级放射性食管炎发生率仅为11%。另外，60Gy组有1例发生2级放射性肺炎，3例病人发生后期食管狭窄，1例发生三级心包积液。中位生存期高达26个月，1、2、3年生存率分别为70%、51%、43%。试验结果表明如此强烈的放化综合治疗的毒性远小于传统的放化综合治疗，而初步的疗效明显优于以往的研究报道，表明采用三维适形放疗和高效低毒的化疗新药进行联合治疗具有明显的优势。

在进行了一系列单组试验，并且这些试验均显示了较好疗效之后，我们需要确定什么是以紫杉醇和卡铂为基础的放化综合治疗的最佳模式。美国Kimmel癌症中心进行了一项临床Ⅱ期试验[102]，比较以下三种治疗模式。第一组诱导化疗加常规放疗，紫杉醇200mg/m²和卡铂AUC＝6，第1天、第22天，常规放疗63Gy/7周，开始于43天。第二组诱导化疗后同时放化疗，紫杉醇200mg/m²和卡铂AUC＝6，第1天、第22天，同时放化疗开始于第43天，紫杉醇45mg/m²和卡铂AUC＝2每周一次，同时常规放疗63Gy/7周。第三组同时放化疗后辅助化疗，紫杉醇45mg/m²和卡铂AUC＝2每周1次，同时常规放疗63Gy/7周，3周后再进行辅助化疗2个周期，紫杉醇200mg/m²和卡铂AUC＝6，21天一个周期。在已入组治疗的120例病人中，第一组≥3级放射性食管炎发生率10%，第

二组 20%，第三组 25%，尚无关于生存率的资料。

(2) 吉西他滨与放疗　近年来治疗 NSCLC 的另一个有效药物是吉西他滨，吉西他滨和 DDP 联合治疗晚期 NSCLC 的客观有效率达 50%[103]，高于以 DDP 为基础的联合化疗。临床Ⅲ期试验表明，吉西他滨 + DDP 方案的疗效明显优于传统的一线方案 DDP + VP-16[104]，也优于 MMC、IFO、DDP 三药方案[105]。

吉西他滨和放疗的联合应用比紫杉醇和放疗的联合应用稍晚。EORTC 8941 采用吉西他滨(1000mg/m²，第 1、8、15 天) + DDP(100mg/m²，第 2 天)，每 4 周为一个周期，共 3 个周期，作为诱导治疗；诱导治疗后的病人随机分为两组，一组手术，一组放疗，治疗对象是经病理证实的ⅢA(N_2)病人。目前试验正在进行中。Zandwijl 等[106]报道了最先治疗的 53 例病人的结果，主要的治疗毒性为血小板减少，60%的病人发生了三或四级血小板减少，但未发生出血现象。48%的病人接受了全量化疗。2 例治疗前有自身免疫性肺纤维化的病人放疗后发生了较严重的肺纤维化。化疗有效率 70.2%，手术切除率 71%，手术后 53%的病人纵隔淋巴结病理无瘤。全部 53 例病人中位生存期 18.9 个月，1 年生存率 69%。这个初步的结果没有对诱导化疗 + 手术和诱导化疗 + 放疗这两种治疗方法的疗效进行分析，但表明吉西他滨 + DDP 方案作为诱导治疗对ⅢA(N_2)有较高的有效率，治疗毒性可耐受。CALGB 正在进行一项随机对照的临床Ⅱ期试验，比较吉西他滨、紫杉醇、长春瑞滨(诺维本)分别与 DDP 联合进行诱导化疗和同时放化疗[107]。

由于以紫杉醇/吉西他滨为基础的方案和以 DDP 为基础方案的治疗费用相差悬殊，以上紫杉醇/吉西他滨放化综合治疗方法的价值不仅有待更多的前瞻性临床试验的长期随访结果来评价，还需要进行费用-效益方面的权衡，这一点在我国这样的发展中国家尤为重要。

5. 同时放化疗后的手术治疗

对于手术切除有困难但存在潜在的切除可能性的病例，在同时放化疗进行诱导治疗后进行手术，是近年来研究的热点之一。

SWOG 8805[108]是一项临床Ⅱ期试验，入组条件是经纵隔镜活检或穿刺病理证实有纵隔淋巴结转移的Ⅲ期病人。化疗方案为 DDP50mg/m²，第 1、8、29、36 天，静注 VP-16 50mg/m²，第 1～5、29～33 天。放疗和化疗同时进行，每次 1.8Gy，每周 5 次，总剂量 45Gy。休息 2～4 周后手术。156 例入组，其中ⅢA(N_2)94 例，ⅢB 62 例。126 例病人适合进行分析，肿瘤病理全消率 21%，仅有镜下残留者 37%，全组 2 年生存率 40%，ⅢA 病人 3 年生存率 27%，ⅢB 病人 24%，脑是常见的转移部位。值得注意的是，26 例病人同时放化疗后经 CT 复查显示肿瘤稳定没有消退，但手术后有 12 例达到病理全消或接近全消。进一步的分析表明，病人的生存率与 CT 检查所见的肿瘤对放化疗的反应无关，而与肿瘤是否病理全消成正比，这也再次证实了 RTOG 不将放疗后肿瘤即期反应作为观察指标的正确性。

Eberhardt 等[109]报道了前西德癌症中心术前放化综合诱导治疗 + 手术的临床试验结果。94 例经包括纵隔镜病理检查在内的临床分期为ⅢA 和ⅢB 期的患者入组，先化疗(3 疗程 DDP + VP-16)，而后再行同时放化疗(1 疗程 DDP + VP 16，加速超分割放疗 45Gy/3 周，每次 1.5Gy，每日 2 次)，放疗结束后 4 周手术，术后第 2 年再行预防性脑照射

(30Gy/10 次,2 周)。94 例患者中 62 例(66%)完成了诱导治疗和手术。50 例(53%)完全切除,24 例(26%)病理全消。随访 43 个月时,ⅢA 期中位生存期 20 个月,ⅢB 期 18 个月,4 年生存率分别为 31%和 26%。2 例术前死于败血症,4 例术后分别死于胸腔积脓、残肺功能衰竭和心功能衰竭,放化疗引起的造血系统毒性和放射性食管炎在可接受的范围。

以上临床Ⅱ期试验的结果表明,放化综合的诱导治疗加手术切除治疗ⅢA(N_2)和ⅢB 期 NSCLC 的疗效与最佳的同时放化疗疗效相似或稍高,但治疗毒性增加。为了评价手术参与此类病人治疗的必要性,美国联合癌症协作组(INT)联合 RTOG、ECOG、SWOG 共同进行了一个随机对照试验:ⅢA(N_2)病人随机分为两组,所有病人均接受与 SWOG8805 类似的同时放化疗,一组病人 2~4 周后接受手术,另一组紧接着接受第二段放疗,照射临床肿瘤灶至 61Gy/33 次。这一试验和前述的 EORTC 8941[106]是目前仅有的两个正在进行的比较三联治疗(放疗+化疗+手术)和两联治疗(放疗+化疗)的随机对照试验,其结果对手术在ⅢA(N_2)病人治疗中地位和作用的评价有重要意义。

本节总的结论是:局部晚期 NSCLC 常规放疗的靶区应适当缩小;加速超分割放疗和三维适形放疗提高了放疗疗效;放化综合治疗已取代单纯放疗成为这一类型病人的标准治疗;紫杉醇/吉西他滨为基础化疗方案和三维适形放疗的有机联合是最具前景的治疗模式;手术参与ⅢA(N_2)病人综合治疗的作用尚待证实。

(陈 明)

第 2 节 局限期小细胞肺癌的放射治疗

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)约占原发性肺癌的 20%,一般认为 SCLC 来源于神经外胚层的 Kulchitsky 细胞或嗜银细胞,它具有生长快、倍增时间短、侵袭能力强、远处转移出现早的特点,对化疗和放疗都非常敏感,在较低的治疗剂量下肿瘤即可明显缩小。临床上一般将 SCLC 简单地分为局限期小细胞肺癌(limited stage small cell lung cancer, L-SCLC)和广泛期小细胞肺癌(extensive stage small cell lung cancer, E-SCLC)。E-SCLC 的病变范围已超出一侧胸腔,治疗以化疗为主辅以姑息性放疗,L-SCLC 的病灶范围较为局限,在全身化疗消灭远处微小转移灶的基础之上联合局部放疗,有可能使部分患者得到长期生存。虽然治疗对 80%患者有效,其中 50%可在短期内达到完全缓解,但局部复发和远处转移几率较高,总的中位生存期介于 14~16 个月之间。在 L-SCLC 的治疗中,全身化疗的基础上必须联合局部放疗的观点已得到肯定,但在放化联合的综合治疗中,放疗剂量、照射靶区、分割方式、总疗程时间、放疗加入时机,以及放化疗联合的方式等一系列问题,仍有待进一步探讨,是目前 L-SCLC 临床研究中的重要问题。

一、放疗在 L-SCLC 治疗中的地位

20 世纪五六十年代,由于对 SCLC 生物学行为缺乏认识,所有类型的肺癌治疗均以手术为主。70 年代以后通过临床随机试验发现,单纯放射治疗 SCLC 的疗效略优于手术,中位生存期分别为 43 周和 28.5 周,5 年生存率分别为 4%和 1%[110]。虽然两者的治疗效果都差强人意,但放疗因适应证较宽、不良反应较少而逐渐取代了手术,此时放疗只是缓

解局部症状的姑息手段，多数患者死于远处转移。由于SCLC显著的全身症状以及尸检证实60%以上局部早期患者合并远隔器官的微小病灶[111]，人们逐步认识到SCLC是一种全身性疾病，并试图在局部放疗的基础上辅以化学药物治疗来降低远处转移率。Eagan等[1,2]报告联合使用环磷酰胺(cyclophosphamide，CTX)和长春新碱(vincristine，VCR)治疗SCLC获得了较高的缓解率，Einhorn等[113]联用CTX、VCR、多柔比星(durubixin，阿霉素)和博莱霉素(bleomycin，BLM)的治疗方案使20%的病例达到完全缓解，体现了化疗在SCLC治疗中的重要性。当时多数研究发现单纯予以强烈联合化疗方案治疗L-SCLC患者可使中位生存期达到12～15个月，与化放联合治疗的效果相类似，而治疗毒性亦较化放联合治疗减少。因此，80年代初联合化疗成为L-SCLC的主要治疗方法，局部治疗受到广泛的质疑，临床上放疗仅作为一种辅助性或巩固性手段。

为了重新评价局部治疗尤其是放疗在SCLC治疗中的作用，学者们进行了多个前瞻性随机临床试验，其结果提示联合化放疗既提高肿瘤局控率，又能延长患者的生存期[114～116]。1992年，Warde和Pignon分别就此进行了荟萃分析Meta分析，两者都显示联用胸部放疗能够在一定程度上提高患者的生存率。Warde等[117]的研究认为虽然联合化放疗可使接受治疗的SCLC患者的死亡率增加1.2%，但2年生存率较单纯化疗提高5.4%，2年局部失败率为23%，亦较单纯化疗组的48%明显降低。Pignon等[118]则报告联合化放疗与单纯化疗相比，3年生存率分别为14%和9%。这两组试验结果证实了胸部放疗在SCLC治疗中的重要作用，使放化联合治疗成为L-SCLC治疗的基本模式。依托泊苷(etoposide，VP-16)和顺铂(cisplatin，DDP)这两种化疗药物的问世，明显减少了与放疗联合治疗L-SCLC时的致死性毒性的发生率，促进了联合化放疗的进一步发展。

二、化疗和放疗的联合使用

1. 放疗参与的时机

放疗在L-SCLC综合治疗中的参与时机(timing)一直是个有争议的问题。出于减少治疗毒性和增加患者耐受性的考虑，过去放疗通常在全程或至少四个疗程化疗后进行，但在临床上可以观察到随着总疗程治疗时间的延长，治疗失败的几率明显增加。因此，认识到局部放疗应在化疗的早期加入，以便在最短的时间内尽可能清除肿瘤细胞，减少治疗失败的几率。早期联用放疗的优点在于：① 降低远处转移的几率；② 减少肿瘤细胞的耐药性；③ 减少肿瘤细胞对放疗的抵抗性；④ 减少肿瘤细胞的加速再增殖。在此理论基础上，多个放射治疗中心对在化疗早期加入放疗开展了研究。美国癌症和白血病协作组B(Cancer and Leukemia Group B，CALGB)，丹麦的奥尔·胡斯肺癌研究组(Aarhus Lung Cancer Group，ALCG)，加拿大国立癌症研究所(National Cancer Institute of Canada，NCIC)，南斯拉夫研究组(Yugoslavian)，以及日本临床肿瘤研究组(Japan Clinical Oncology Group，JCOG)，分别进行了五个有代表性的临床随机试验[119～123](表12-8)，但其结果并不完全一致。其中NCIC、Yugoslavian和JCOG的试验结果提示在化疗的早期进行放疗能明显提高L-SCLC患者的远期生存率，5年生存率达22%～30%，在化疗的晚期进行放疗为13%～15%[121～123]。CALGB和ALCG的试验结果则显示两者无显著差别，早期放疗与晚期放疗组的5年生存率均未超过10%[119～120]。分析这些研究可以发现，

CALGB 和 ALCG 试验中所有患者的生存期均较短，与大宗病例荟萃分析中单纯化疗的生存期相近，提示这些患者可能存在其他不良的预后因素；此外，这两组试验从 1981 年开始进行，在诊断和分期方面亦可能不够精确，使部分病变已进展的患者进入研究；另外，五个试验采用的放疗方式也不统一。这些情况均会对治疗结果产生影响，可能是导致阴性结论的重要原因。

表 12-8　L-SCLC 患者联合化放疗的临床随机试验

研究机构	化疗	放疗剂量	胸部放疗								
			开始时间		人　数		中位生存期(月)		5 年生存率(%)		
			早期	晚期	早期	晚期	早期	晚期	早期	晚期	P 值
CALGB	CEVA	50Gy/25F△	1 周	9 周	125	145	13.0	14.5	6.6	12.8	NS▲
Aarhus※	CAV/EP	40～45Gy/22F	1 周	18 周	99	100	10.7	12.9	10.0	10.0	NS
NCIC	CAV/EP	40Gy/15F	3 周	15 周	155	153	21.2	16.0	22.0	13.0	0.013
Yugoslavian	Carbo/EP	54Gy/36F	1 周	6 周	52	51	34.0	26.0	30.0	15.0	0.027
JCOG	EP	45Gy/30F	1 周	15 周	114	114	31.3	20.8	30.0	15.0	<0.05

注：※：分段放疗，△：F 代表分割，▲NS 代表无统计学意义

C：CTX；E：依托泊苷；V：VCR；A：ADM；P：DDP；Carbo：卡铂

由于 20 世纪 90 年代以后进行的几个较大宗的随机试验都得到阳性的结果，因此，目前多数意见倾向于在化疗的早期给予胸部放疗能够提高 L-SCLC 的疗效，对能够耐受联合治疗强度的患者，可以考虑尽早开始胸部放疗。虽然近年的研究结果不支持在化疗晚期进行局部放疗，但就部分患者来说这种治疗方式仍然有存在的必要，不宜将其完全否定，对一般情况不能耐受同期化放疗、就诊时肿瘤局部进展者，先予以化疗可以降低肿瘤的分期，能够创造有利于局部治疗进行的条件。因此，治疗方式的选择应根据不同患者的实际需要决定。

2. 化疗与放疗联合的方式

化放联合治疗按放疗在化疗中插入的方式主要分为以下三种：①序贯治疗(sequential treatment)：放疗在全程化疗结束后进行。②同期治疗(concurrent treatment)：放疗与化疗同时进行。③交替治疗(alternating treatment)：放疗穿插在任意两次化疗的间期进行。

序贯治疗是 SCLC 治疗中最早的化放疗联合方式，其目的在于先予化疗控制可能的转移灶，再行放疗处理可见肿瘤区域，而同时又不会明显增加治疗毒性。通常的做法是在四个疗程化疗后进行胸部放疗，此时患者对治疗有较好的顺应性。但多项临床随机试验的结果提示，由于肿瘤细胞耐药克隆以及加速再增殖，L-SCLC 患者在化疗结束后再进行放疗，肿瘤局控率和长期生存率都较在化疗早期进行放疗为低[124]。Catane 等[125]将 71 例 SCLC 患者随机分成同期和序贯化放疗两组进行研究，结果同期治疗组获得更好的疗效。美国西南肿瘤协作组(Southwest Oncology Group，SWOG)的研究也得到同样的结论，同期化放疗组与序贯化放疗组相比，完全缓解率分别为 41%和 14%，中位生存期分别为 52

周和 26 周，但同期化放疗组毒性反应亦较为显著，3.9%患者因治疗死亡，8.4%发生严重并发症[126]。虽然同期治疗使毒性反应明显增加，学者们仍希望通过一定强度的联合治疗使有潜在治愈可能的 L-SCLC 患者获得较为理想的结果，不少研究认为在调整化疗方案以及足够支持治疗(如应用粒细胞集落刺激因子等药物)的条件下，多数患者可以耐受同期化放疗的治疗毒性。但亦有不同的意见认为，同期化放疗所导致的毒性有可能抵消治疗带来的好处。如 Videtic 等[127]总结 215 例接受同期化放疗的 L-SCLC 患者，56 例(26%)因治疗毒性而中断治疗，其中 88%出现严重的骨髓抑制，中断治疗的患者 5 年生存率明显低于无中断者，分别为 4.2%和 8.3%。因此，第二种意见则认为交替化放疗可以减少治疗毒性而又不影响化疗的进行。如 Lebeau 等[128]将放疗分为三段，穿插在第二、三、四程化疗中进行，与同期治疗相比，总生存率及局控率无差异，而治疗并发症略有减少。

综上所述，化疗与放疗结合已是 L-SCLC 治疗的基本模式，但两者并非简单的相加。化疗与放疗同时应用的叠加毒性可能会导致治疗强度的下降和治疗间歇期的延长，从而影响治疗效果。因此，治疗的关键在于从提高疗效与减少毒性之间寻找一个平衡点，选择合适的剂量和时间安排以提高治疗增益比。总的来说，目前多数研究倾向于在患者一般情况许可的条件下，尽可能采用积极的、强烈的联合治疗，以延长局限期患者的生存时间。

三、L-SCLC 的放疗

1. 放疗靶区

L-SCLC 常伴有纵隔淋巴结转移，传统单纯放疗时的照射野按照肿瘤的原发和可能转移的部位包括原发灶、肺门、全纵隔和双侧锁骨上淋巴引流区。肺部肿瘤邻近的正常组织如肺脏、食管、脊髓等是重要的剂量限制器官，当照射野范围较大时，由于考虑到正常组织的耐受剂量以及患者对治疗的顺应性，治疗剂量难以提高。回顾性分析 SCLC 放疗的质量控制(包括剂量重建、复习照射野验证片)发现，照射野过大并不能提高局控率，相反会导致患者出现更多的并发症[129]。尤其在联用化疗时，常常会因治疗毒性如骨髓抑制、放射性肺炎等明显增加而影响总放疗剂量的提高，降低肿瘤局部控制率。此外，SCLC 淋巴结转移不像非小细胞肺癌那样有一定的规律，故包括肺门、纵隔以及锁骨上区在内的规律的淋巴引流区照射并不一定能取得理想的效果。为此而进行的研究认为，在 L-SCLC 的放疗中，照射野可仅包括影像学检查(CT/MRI/PET)可见的肿瘤，如肺部的原发灶以及纵隔的肿大淋巴结，以使肿瘤细胞密度最高的区域得到足够的照射剂量，其余的亚临床病灶则由化疗来清除，而纵隔以及锁骨上区等淋巴引流区亦不需接受所谓“预防性照射”[130]。

20 世纪 80 年代初期，Perez[131]、White[129]等的研究表明，按化疗后的病灶范围设计放疗射野会降低肿瘤局控率，Perez 报告照射野按化疗后病灶范围设计时，局部复发率可达 69%，而按化疗前病灶范围设计则仅为 33%[131]。Mira 亦发现 17 例化疗后的 L-SCLC患者接受缩小野放疗后，有 7 例复发，其中 5 例复发位于照射野之外[132]。与早期的研究相反，最近的文献则认为按化疗前或化疗后的病灶范围设计照射野大小并不会对局控率造成明显的影响。SWOG 就此进行了一个临床随机试验，将 191 例经诱导化疗达部分缓解的 L-SCLC 患者随机分为扩大野组(包括化疗前病灶范围和纵隔)和缩小野组

(化疗后病灶及其外周2cm范围)进行放疗，虽然扩大野组较缩小野组能略微提高中位生存期(分别为51周和46周)、肿瘤缓解期(分别为31周和33周)，但并无统计学上的差异[133]。Merrill[134]将207例化疗后达部分缓解的L SCLC患者随机分为两组，103例按照化疗前的肿瘤范围设野，其余则按化疗后的肿瘤范围设野，结果提示两者的生存率和局部复发率无明显差异，而按化疗后肿瘤范围设野组放疗不良反应的发生率较低。Brodin[135]发现L-SCLC患者86%的胸腔内复发都位于化疗后的肿瘤部位。Arriagada[136]亦认为缩小照射野并未增加肿瘤的局部复发，照射野包括化疗前病灶组局部复发率为33%，而包括化疗后病灶组则为36%，其结果无显著差异。

目前认为，L-SCLC患者放化联合治疗中传统的照射野范围过大，应予放弃。但化疗后的放疗设野应该按化疗前还是化疗后的病灶范围设计，尚缺少大宗的前瞻性临床随机研究结果来证实。倾向于使用较局限的射野进行放疗的观点认为，按化疗后病灶范围放疗对肿瘤的局控率与按化疗前病灶范围放疗相近，而且患者肺部并发症减少，有利于治疗剂量的提高。不同的意见则认为，由于SCLC对化疗非常敏感，仅在一程化疗后肿瘤体积就可以明显缩小，而现在并无足够的证据证明对药物抗拒的细胞仅存在于化疗后的残留肿瘤体积内，若按已缩小的肿瘤范围给予放疗，这部分细胞可能会由于未接受足够的治疗而在一段时间后再次增殖，增加局部复发的机会。

2. 放疗的剂量和分割方式

L-SCLC的放疗总剂量多为40～55Gy，每次1.8～2Gy，每周5次。但不同医疗机构之间的差异很大，联合化放疗中放疗剂量从30～65Gy、局控率从0～64%不等。由于L-SCLC患者在联合化放疗后仍有较高的局部复发率，因此，不少研究试图探讨选择合适的放疗剂量以加强肿瘤局部控制。Coy等[137]将168名对化疗有效的L SCLC患者随机分成两组，一组的放疗剂量为25Gy/10次，另一组为37.5Gy/15次，两组的完全缓解率无显著差异，分别为69%和65%，中位局部无病生存期分别为9个月和11个月，2年局部无病生存率为69%和80%，吞咽困难发生率为26%和49%，两组的总生存率无显著差异，若假设L-SCLC的α/β值为10，37.5Gy/15次，每次2.5Gy的照射剂量实际上仅相当于39Gy，每次2Gy，较低的剂量可能是造成试验结果阴性的原因之一。Ruysscher等[138]回顾非随机研究资料发现，L-SCLC放疗剂量在40Gy、45Gy、50Gy、60Gy时，局控率分别为57%～77%、58%～84%、58%～75%和53%～96%，可见剂量在40～60Gy时，存在着一定的剂量-效应关系，但这些非随机研究中照射体积、总治疗时间、化放疗联合方式等各不相同，难以从中得出结论。Arriagada及其同事[139]开展了一个小样本的研究，放疗以分段的形式进行，照射剂量为45Gy、50Gy、60～65Gy，相应的局控率分别为58%、75%、53%～96%，统计学处理认为剂量提高对增加肿瘤局控率没有明显帮助。Choi等[140]总结154例L-SCLC患者，照射剂量为30Gy、40Gy、45Gy、50Gy时，2.5年的局部失败率分别为84%、49%、39%和37%，虽然统计学结果40～50Gy无显著差异，但Choi认为50Gy以上的照射剂量更适于L-SCLC的治疗。而CALGB的I期临床试验报告提示，患者可以耐受同期化放疗中以常规分割给予70Gy的照射剂量[141]。因为各家的报告中影响肿瘤局控率的因素存在很大差异，所以难以对L SCLC的放疗剂量得出肯定的结论，但一般认为胸部放疗以40～55Gy较为适宜，部分学者认为总剂量

达 50Gy 以上时有可能提高肿瘤局控率。

即使联用常规分割放疗与化疗，L SCLC 局部失败几率仍有 30%～50%，因而另一种观点希望通过研究 SCLC 的生物学特性，改变放疗分割方式来加强对肿瘤细胞的杀灭。SCLC 对射线敏感，放疗后细胞生存曲线肩区较窄，较低的分次剂量就可达到杀灭肿瘤细胞的目的；正常肺组织属于晚反应组织，细胞生存曲线肩区较宽，较高的分次剂量会加重损伤而较低的则易于耐受。因此，可利用这一差异，采用加速超分割的方式进行放疗，一方面有利于减少肿瘤细胞的加速再增殖，另外，亦可进一步提高放疗剂量而不增加正常组织的损伤。Turrisi 等[142]比较 417 例 L-SCLC 患者化疗联合常规放疗和化疗联合加速超分割放疗的疗效，第一程 EP 方案化疗的同期进行胸部放疗，常规放疗 1.8Gy/次，每日 1 次，总量 45Gy；超分割放疗 1.5Gy/次，每日 2 次，间隔 6 小时，总量 45Gy，再续以六程 CAV/EP 方案化疗。加速超分割放疗组与常规放疗组相比，中位生存期分别为 23 个月、19 个月；5 年生存率为 26%、16%；局部失败率为 36%、52%；但放射性食管炎发生率亦明显上升，加速超分割组为 26%，而常规组仅 11%。这是第一宗加速超分割放疗联合化疗治疗 L-SCLC 能提高局部控制率和长期生存率的报告，得到令人鼓舞的效果。Glisson 等[143]总结 67 例 L SCLC 患者，第一程 PIe(DDP＋IFO＋口服依托泊苷)方案化疗的同时进行加速超分割放疗(1.5Gy/次，每日 2 次，间隔 6 小时，总量 45Gy)，再续以三程同样方案化疗，放化疗后达到完全缓解的患者还需接受预防性脑照射(25Gy/10 次)。其中 67%患者达完全缓解，中位生存期 23.5 个月，主要的治疗毒性包括 55%患者出现四级的粒细胞减少、26%出现四级的血小板减少、10%出现三到五级的感染或发热、43%出现三或四级的食管炎。值得注意的是，Bonner 等[144]的研究将加速超分割放疗与第四程 EP 方案化疗同时进行，与常规放疗相比不能提高生存率，提示在化疗晚期开始进行加速超分割放疗并未显示出优势。

对于非常规分割放疗仍需进一步研究以确定患者对治疗的耐受程度和最大耐受剂量、以及长期随访了解生存情况、评价不良反应的程度，目前最常用的分割方式仍是常规分割放疗。

四、预防性脑照射

脑是 SCLC 患者常见的远处转移(distant metastasis)部位，其转移率可达 50%～60%；Bunn 等[145]的资料显示 49%的 SCLC 患者可发生中枢神经系统转移，生存两年以上者的累积转移率高达 80%。Arrigada[146]的报告指出经治疗后达到完全缓解的患者中，两年内脑转移率为 67%，而脑为首个转移部位者占 45%。一般认为脑之所以成为肿瘤细胞的"庇护所"，是由于多数化疗药物难以通过血脑屏障消灭脑内的亚临床病灶所致。因此，给予脑部较低剂量的照射，有可能使化疗后达到完全缓解的患者得到根治。虽然临床随机试验表明预防性脑照射(prophylactic brain irradiation，PCI)可使 SCLC 患者的脑转移率从 40%降至低于 10%，但同时也可造成放射性神经系统损伤，使长期生存的患者出现一系列精神或神经症状，如记忆力减退、紧张性痴呆、运动失调及意识障碍等，这些迟发的神经系统毒性使其应用受到质疑[147]。此外，对 PCI 的治疗剂量、分割方式以及参与时机还存在不同看法。部分学者基于以下理由，建议在患者确诊脑转移后再进行全脑

放疗：① 脑转移常伴随其他脏器的转移；② 脑转移出现症状后放疗仍能够取得一定的姑息效果；③ PCI 会造成中枢神经系统的损伤。

Ryan 等[148]的研究显示脑转移患者放疗后仅 8%生存超过 12 个月，多数文献报告在确诊脑转移后进行放疗仅 20%～30%的患者达到完全缓解，中位生存期多低于 4 个月。尸检发现 SCLC 患者平均有 9.1～11.6 个远处转移部位，其中脑为惟一转移部位者占 14%[130]。对这部分患者来说，接受 PCI 有可能增加治愈的机会。Ball[149]认为 PCI 可能延长经治疗后达到完全缓解的 SCLC 患者的生存期，但由于多数随机试验中病例数较少，难以得出结论。Arriagada[146]、Laplanche[150] 及 Gregor 等[151]分别就此开展了较大宗的临床随机研究(表 12-9)，结果显示 PCI 虽然能明显降低治疗后完全缓解的 SCLC 患者的脑转移发生率，以及在一定程度上延长其生存期，但在统计学上两组的生存率并无显著差异。1999 年，Auperin 等[152]进行了荟萃分析，总结 7 个代表性的临床随机试验共 987 例经治疗后达完全缓解的 SCLC 患者，发现 PCI 可提高 3 年生存率和无病生存率，降低脑转移的累积发生率，治疗组与对照组的 3 年生存率分别为 20.7%和 15.3%($P=0.01$)，研究亦按全脑照射剂量 8Gy、24～25Gy、30Gy 以及 36～40Gy 将接受 PCI 的患者分为四组，认为总剂量对生存率无显著影响。这是自 CALGB 于 1974 年第一次在临床应用 PCI 以来，第一次大宗病例分析提示这一方法可以延长 SCLC 患者的生存期，使 PCI 重新得到临床医生的重视。与此同时，人们并未忽视全脑放疗可能引起的神经系统并发症，Ball 等[150]对 16 份 PCI 临床资料共 691 例患者进行分析，中枢神经毒性总的发生率达 19%，但不同研究之间存在相当大的差异，从低于 10%至超过 80%不等。而 Lishner[153]则认为在出现神经系统并发症而接受 PCI 治疗的患者中，仅少数发展为严重的后遗症。另一方面，Arriagada 等[146]在其研究中以神经心理学测试及 CT 扫描在 6、18、30、48 个月进行评价，发现相当一部分患者在治疗前即已存在中枢神经系统功能异常，接受 PCI 组与对照组相比，神经系统功能受损的发生几率、CT 扫描显示脑萎缩和脑室扩张的发生率均无显著差异。Kotalik[154] 分析六组随机试验，亦发现在上述 PCI 治疗剂量下，生存两年的患者并未出现严重的迟发神经毒性。而 Frytak 等以每次 3.6Gy、总量 36Gy 进行 PCI 治疗时，神经系统毒性的发生率为 18%[155]；Ball[149]等的数据亦显示与 PCI 同时使用化疗，神经系统毒性的发生率可达 26%，单独接受 PCI 者仅 12%。因此，评价患者在接受 PCI 治疗后出现的神经系统症状时，应当考虑到处方剂量中分割因素以及全身化疗的影响。

毋庸置疑，PCI 治疗能明显降低 SCLC 患者脑转移的发生几率，Auperin 的荟萃分析还进一步证明它可以延长治疗后达到完全缓解的患者的生存期，使这一方法的应用重新受到重视。由于多数研究主张 PCI 仅适用于完全缓解者，所以不宜在治疗的早期(即达到完全缓解之前)进行，否则，会使部分化放疗后未能达到完全缓解的患者接受不必要的照射。虽然近年的一些随机研究结果提示 PCI 不会引起严重的中枢神经系统后遗症，但这一结果仍需要更密切的长期随访进行评价。一般认为 30～36Gy，每次分割量 2～3Gy 是较为安全的预防性全脑放疗方式，并应避免与全身化疗同时应用，以免加重神经系统的毒性反应。此外，SCLC 患者的神经系统并发症非常普遍，回顾性文献提示发生率可达到 65%[156]，但这些临床症状更多由脑转移病灶引起，必须仔细将其与放疗所致的神经毒性区别开来。

表 12-9 经治疗达完全缓解的 SCLC 患者的 PCI 的临床随机试验

作者	剂量/分割	人数		2年脑转移率		2年生存率	
		PCI	N-P§	PCI	N-P	PCI	N-P
Arriagada	24Gy/8F	150	144	40%	69%	29%	21.5%
Gregor	30Gy/10F*	100	111	30%	54%	25%	19%
Laplanche	24～30Gy*	194	120	44%#	51%#	22%#	16%#

注：*：Gregor 研究中以 30Gy/10F 为主，亦有 8Gy/1F；Laplanche 研究中总剂量为 24～30Gy，每次分割量≤3Gy

#：Laplanche 研究为 4 年转移率以及 4 年生存率

§：N-P 代表未接受 PCI

（刘 慧 陈 明）

参 考 文 献

[1] Perez VA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. Cancer, 1987, 59:1874～1881

[2] Arriagada R, Le Chevalier T, Rekacewicz E, et al. Cisplatin based chemotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: late analysis of a France randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol, 1997, 16:446a

[3] 陈明，付小龙，蒋国梁，等 总疗程时间对非小细胞肺癌放疗效果的影响 癌症，1999，18(2)：199～202

[4] 蒋国梁. 原发性肺癌放射治疗进展. 肺癌杂志，1998，1(1)：13～18

[5] Henkleman RM, Lam GKY, Kornelsen RO. Explanation of dose-rate and split-dose effects in mouse foot reaction using the same time factor. Radiat Res, 1980, 84:276～284

[6] Rojas A, Joiner M, Ninis J. Rate of repair of radiation injury (kidney). Gray Laboratory Annual Report, 1986, 42～45

[7] Ang KK, Thames HD, van der Kogel AJ, et al. Is the rate of repair of radiation-induced sublethal damage in rat spinal cord dependent on the size of dose perfraction? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987, 13:557～562

[8] Thames HD, Withers HR, Peters LJ. Tissue repair capacity and repair kinetics deduced from multi-fractionated or continuous irradiation regimens with incomplete repair. Br J Cancer, 1984, 49(suppl VI): 263～272

[9] Charbit A, Malaise EP, Tubiana M. Relationship between the pathologic nature and the grow rate of human tumors. Eur J Cancer, 1971, 7: 307～314

[10] El Badawi SA, Goepfert H, Fletcher GH, et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Laryngoscope, 1982, 92: 357～364

[11] Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Vend el bo JL, et al Compares on of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. Acta Oncol, 1988, 27(2): 147～152

[12] Withers HR, Tailor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol, 1988, 27(2): 131～136

[13] Cox JD, Pajak TF, Asbel AH, et al. Interruption of high-dose radiation therapy decrease long term survival of favorable patients with unresectable non small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 RTOG trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 27(3): 493～498

[14] Koukourakis M, Hlouverakis G, Kosma L, et al. The impact of overall treatment time on the results of radiotherapy for non small cell lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 34(2): 315～322

[15] Komaki R, Mountain LF, Hobert JM, et al. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastases presentation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990, 19(1): 31～36

[16] 黎静，杨伟志，王键美，等. Budr 标记 Budr/DNA 双参数流式细胞仪测定 T_{pot} 的方法学研究. 中华放射肿瘤学杂志，1998，7(1)：17～19

[17] Durand RE. Tumor repopulation during radiotherapy: quantitation in two xenotrafted human tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39(4): 803~808

[18] Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW. Hyperfractionated radiation therapy (1.2 Gy bid) with 69.6 Gy total dose increases survival in favorable patients with stage Ⅱ non-small cell carcinoma of the lung: report of RTOG 83 11. J Clin Oncol, 1990, 8:1543~1555

[19] 蒋国梁, 王丽娟, 钱浩, 等. 每日2次分割放疗非小细胞肺癌远期疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志, 1993, 2(4):231~233

[20] Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. RTOG 88-09 and ECOG 4588: primary results of a randomized phase Ⅱ trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst, 1995, 87:198~205

[21] 傅深, 蒋国梁, 王丽娟, 等. 超分割放疗非小细胞肺癌疗效分析:临床Ⅱ期研究. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(4): 306~308

[22] Saunders MI, Dische S, Barrett A, et al. Randomized multicentre trials of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non-small cell lung cancer. Br J Cancer, 1996, 73(12): 1455~1464

[23] Fu XL, Jiang GL, Wang LJ, et al. Hyperfractionated acclerated radiation therapy for non small cell lung cancer: clinical phase Ⅰ/Ⅱ trail. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39(3): 545~552

[24] Dillman RO, Herndon J, Seagren, SL, et al. Improved survival in stage Ⅲ non-small cell lung cancer: seven-year follow up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J NCI, 1996, 88:1210~1215

[25] Takahashi S. Conformation radiotherapy: rotation techniques as applied to radiotherapy and radiotherapy of cancer. Acta Radiol, 1965, Suppl 242, Stockholm

[26] Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, et al. Computed tomography for preoperative assessment of T_3 and T_4 branchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg, 1992, 6(5):238~245

[27] Dales RE, Stark RM, Raman S, et al. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(5):1096

[28] Lewis P, griffin S, Marsden P, et al. Whole body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. Lancent, 1994, 344(5):1265~1266

[29] Munley M, Marks L, Scarfone C, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three dimentional radiation treatment planning for lung cancer. Lung Cancer, 1999, 23:105~114

[30] Nestle U, Walter K, Schmidt S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the planning of radiation therapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 44: 593~597

[31] International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report no. 50, ICRU, 1993

[32] Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 48(4): 1015~1024

[33] Hayman J, Martek M, Ten Hanken R, et al. Dose escalation in non-small cell lung cancer using conformal 3-dimentional radiation therapy: update of a phase Ⅰ trial. Pro Am Soc Clin Oncol, 1999, 18: 459a

[34] Armstrong JG. Three-dimentional conformal radiation therapy, precision treatment of lung cancer. Chest Surg Clin N Am, 1994, 4:29~43

[35] McGibney C, Holmberg O, McClean B, et al. Dose escalation of CHART in non-small cell lung cancer: is three-dimentional conformal radiation therapy really necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 45(2): 339~350

[36] Ross C, Hussey DH, Edward C, et al. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms uding ultrafast computerized tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990, 18(3): 671~677

[37] Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, et al. What margin should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? Radioth Oncol, 1998, 48:71~77

[38] Senan S, Koste JS, Samson M, et al. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy

in non-small cell lung cancer. Radioth Oncol, 1999, 53: 247～255

[39] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance datato an analytic function. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 21: 123～127

[40] Withers HR, Taytao JMG, Maciejewski B, et al. Treatment volume and tissue tolerance. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988, 14: 751～759

[41] Niemierko A, Goitein M. Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 25(1): 135～142

[42] Rosenzweig K, Hanley J, Mychalczak B, et al. Final report of the 70. 2Gy and 75. 6Gy dose levels of a phase I dose escalation study using three dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42(S1): 165

[43] Wong J, Sharpe M, Jaffray D, et al. The use of active breathing control to reduce margin for breathing motion. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 44: 911～919

[44] Huang D, Tercilla O, Lutz S, et al. A patients self-gated technique for radiotherapy to lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 36(Suppl 1): 349

[45] Armstrang JG, Burman C, Leibel S, et al. Three dimentional radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 26: 685～693

[46] Graham MV, Matthews JW, Harms WB, et al. 3D radiation treatment planning study for patients with carcinoma of the lungs. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 26: 685～693

[47] Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Dose-volume histogram and 3D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 28(3): 575～583

[48] Marks LB, Munley M, Bentel G, et al. Physical and biology prediction of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39: 563～571

[49] Armstrang JG, Zelefsky MJ, Leibel SA, et al. Strategy for dose escalation using 3-dimensional conformol radiation therapy for lung cancer. Ann Oncol, 1995, 6: 693～697

[50] Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 45(2): 323～329

[51] Kwa S, Lebesque J, Theuws, J, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean dose: an analysis of pooled data of 540 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42: 1～12

[52] Maguire PD, Sibley GS, Zhou SM, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation induced esophageal toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 45(1): 97～103

[53] Hazuka MB, Turrisi AT, Lutz ST, et al. Results of high dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 27: 273～279

[54] Hazuka MB, Turrisi AT, Martel MK, et al. Dose-escalation in non-small cell lung cancer using 3-diamensionaol conformal radiation therapy treatment planning: preliminary results of phase I study (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol, 1994, 13: 337

[55] Armstrong JG, Zelefky M, Burt M, et al. Acute toxicity of high dose 3-dimensional conformal radiation therapy for NSCLC (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol, 1993, 12: 348

[56] Armstrong JG, Raben A, Zelefky M, et al. Promising survival for high dose 3-dimensional conformal radiation therapy for NSCLC. Radiother Oncol, 1997, 14: 17～22

[57] 吴开良，蒋国梁，廖源，等. 非小细胞肺癌立体适形放疗的I期临床剂量递增试验. 中国肺癌杂志，2000，2(5)：322～324

[58] American Society of clinical oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresecable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1997, 15: 2996～3018

[59] Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep, 1979, 63: 1727～1733

[60] Steel GG, Hill RP, Peckham MJ. Combined radiotherapy chemotherapy of Lewis-Lung carcinoma Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1978, 4:49~52

[61] Wodinsky I, Swiniarski J, Kensler CJ, et al. Combination radiotherapy and chemotherapy for P388 lymphocytic leukemia in vivo. Cancer Chemother Rep, 1974, 4:73~97

[62] Kyriazis AP, Yogoda A, Kereiaskes AA, et al. Experimental studies on the radiation modifying effect of cis-platinum in human bladder transitional carcinomas grown in nude mice. Cancer, 1983, 52:452~457

[63] Salem P, Khalyl M, Jabboury K, et al. cis-Diamminedichloroplatinum Ⅱ by 5 day continuous infusion. Cancer, 1984, 53:837

[64] Geard C, Jones JM, Schiff PB, et al. Taxol and radiation. Monogr Natl Cancer Inst, 1993, 15:89~94

[65] Liebman J, Cook JA, Fisher J, et al. In vitro studies of taxol as a radiation sensitizer in human tumor cells. J Natl Cancer Inst, 1994, 86:441~446

[66] Steren A, Sevin BU, Perras J, et al. Taxol as a radiation sensitizer: a flow cytometric study. Gynecol Oncol, 1993, 50:89~93

[67] Leonard CE, Chan DC, Chou TC, et al. Paliraxel enhances in vitra radiation sensitivity of squamous carcinoma cell lines of the head neck. Cancer Res, 1996, 56:5189~5204

[68] Milas L, Hunter NR, Mason KA, et al. Role of reoxygenation in induction of enhancement of tumor radioresponse by paclitaxel. Cancer Res, 1997, 55:3564~3568

[69] Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine Cancer Research, 1999, 59:107~114

[70] Huang NJ, et al. Transient inhibition of chromosome damage repair after ionizing by gemcitabine. Proc Am Assoc Cancer Research. 1995, 36:612

[71] Rosier JF, et al. The effect of 2'-2' difluorodeoxycytidine (dFdC, gemcitabine) on radiation-induced cell lethality in two human head and neck squamous carcinoma cell lines differing in intrinsic radiosensitivity. Int J Radiat Biol, 1999, 75:245~251

[72] Perez CA, Bauer M, Edelstein S, et al. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986, 12:539~547

[73] 傅小龙. 局部控制在非小细胞肺癌非手术治疗中意义的探讨. 上海医学, 1996, 19(10):559~562

[74] Cox JD, Yesner R, Mietlowski, et al. Influence of cell type on failure attern after irradiation for locally advanced carcinoma of the lung. Cancer, 1979, 44: 94~98

[75] Saunders MI, Bennett MH, Dische S, et al. Primary tumor contrl after radiotherapy for carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984, 10:499~501

[76] Dillman RO, Seagran SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage Ⅲ non-small cell lung cancer. N Engl J Med, 1990, 323:940~948

[77] Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. J Natl Cancer Inst, 1991, 83: 417~423

[78] Crino L, Latini P, Meacci M, Corgna E, et al. Induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in locally advanced non-small cell lung cancer. Ann Oncol, 1993, 4:847~851

[79] Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. RTOG 88-08 and ECOG 45-88: preliminary results of a randomized trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst, 1995, 87:198~205

[80] Dillman RO, Herndon J, Seagren, SL, et al. Improved survival in stage Ⅲ non-small cell lung cancer: seven year follow up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. J NCI, 1996, 88:1210~1215

[81] Komaki R, Scott CB, Sause WT, et al. Induction cisplatin/vinblastine and irradiation therapy vs irradiation therapy in unresectable squamous cell lung cancer: failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG 4588. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39(3):537~544

[82] Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J, 1995, 311:899~909

[83] Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trial of radiation therapy alone verse combined chemotherapy and radiotherapy in stages ⅢA and ⅢB non-small cell lung cancer. Cancer, 1995, 76:593~601

[84] Bedini AV, Tavecchio L, Milani F, et al. Nonresectable stage ⅢA-B lung carcinoma: a phase Ⅱ study on continuous infusion of cisplatin and concurrent radiotherapy (plus adjuvant surgery). Lung Cancer, 1993, 10: 73~84

[85] Belani CP. Multimodality therapy for regionally advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol, 1993, 20 302~314

[86] Reboul F, Vincent P, Chauvet B, et al. Radiation therapy with concomitant continuous infusion cisplatin for unresectable nonsmall cell lung carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 28:1251~1256

[87] Schaake-Koning C, Maat B, van Houtte P, et al. Radiotherapy with low-dose cisplatin in inoperable non small cell lung cancer: a randomized three arm phase Ⅱ study of the EORTC Lung Cancer and Radiotherapy Cooperative Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990, 19:967~972

[88] Schaake-Koning C, van Den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable nonsmall cell lung cancer. N Engl J Med, 1992, 326:524~530

[89] Soresi E, Clerici M, Grilli R, et al. A randomized clinical trial comparing radiation therapy versus radiation therapy plus cis-dichlorodiammine platinum (Ⅱ) in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Semin oncol, 1988, 15(suppl. 7): 20~25

[90] Trovo MG, Minatel E, Frandhin G, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage Ⅲ non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 24:11~15

[91] Blanke C, Ansari R, Montravadi, et al. Phase Ⅲ trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol. J Clin Oncol, 1995, 13: 1425~1429

[92] Byhardt RW, Scott CB, Ettinger DS, et al. Current hyperfractionated irradiation and chemotherapy for unresectable non-small cell lung cancer. Cancer, 1995, 75:2337~2344

[93] Lee JS, Scott C, Komaki R, et al. Concurrent chemoradiotherapy with oral etoposide and cisplatin for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer: RTOG protocol 91-06. J Clin Oncol, 1996, 14:1055~1064

[94] Reboul F, Yvelise B, Vincent P, et al. Concurrent cisplatin and etoposide and radiotherapy for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer: a phase Ⅱ study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 35:343~350

[95] Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etopside for stage Ⅲ non-small cell lung cancer: a randomized study. J Clin Oncol, 1996, 14(4):1065~1070

[96] Furuse K, Fukuoka M, kawahara M, et al. Phase Ⅲ study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycine, vindesin and cisplatin in unresectable stage Ⅲ non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1999, 17: 2692~2699

[97] Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Phase Ⅲ comparison of sequential vs concurrent chemoradiation therapy for patients with unresectable stage Ⅲ non-small cell lung cancer: initial report of RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol, 2000, 19:484a. Abstract 1891

[98] Choy H, Safran H, Akerley W, et al. Phase Ⅱ trial of weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 1998, 4:1931~1936

[99] Choy H, Akerley W, Safran H, et al. Multiinstitutional phase Ⅱ trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1998, 16:3316~3322

[100] Choy H, DeVore RD, Hande KR, et al. Phase Ⅱ study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non-small cell lung cancer: a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network trial. Proc Am Soc Clin Oncol, 1998, 17:467a. Abstract 1794

[101] Socinski M, Halle J, Schell M, et al. Induction and concurrent carboplatin/paclitaxel with dose-escalated thoracic conformal radiotherapy in stage ⅢA/B non-small cell lung cancer: a phase Ⅰ/Ⅱ trial. Proc Am Soc

Clin Oncol(USA), 2000, 19: 496a

[102] Curran WJ, Bonomi P, Choy H, et al. Phase Ⅱ randomized study of taxol, carboplatin and radiation therapy for locally advanced inoperable non-small dell lung cancer. Protocol ACR～427

[103] Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, et al. Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small cell lung cancer: a phase Ⅱ study. J Clin Oncol, 1997, 15: 297～303

[104] Cardenal F, Paz Lopez-Cabrerizo M, Anton A, et al. Randomized phase Ⅲ study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1997, 17: 12～18

[105] Crino L, Conte P, De Marinis, F, et al. A randomized trial of cisplatin-gemcitabine versus mitomicine, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase Ⅲ study. Proc Am Soc Clin Oncol, 1998, 17: 455a

[106] Zandwijl NV, Smit EF, Kramer F, et al. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage ⅢA N_2 non-small cell lung cancer: a phase Ⅱ study of EORTC lung cancer cooperative group (EORTC 8955). J Clin Oncol, 2000, 18(14): 2658～2664

[107] Vokes EE, Leopold KA, Herndon JE, et al. A CALGB randomized phase Ⅱ study of gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine with cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy in stage ⅢB non-small cell lung cancer: feasibility data. Proc Am Soc Clin Oncol(USA), 1997, 16: 1636a

[108] Albin K, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy following by surgery for stages ⅢA(N_2) and ⅢB non small cell lung cancer: mature results of SWOG 8805. J Clin Oncol, 1995, 13: 1880～1892

[109] Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation ther y based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-m cell lung cancer: mature results of a phase Ⅱ trial. Clin Oncol, 1998, 16(2): 622～634

[110] Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small celled or oat celled carcinoma of the bronchus ten year follow-up. Lancet, 1973, 2: 63

[111] Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, et al. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. Cancer Chemother Rep(Part 3), 1973, 4: 63

[112] Eagen RT, CarrDT, LeeRE. Phase Ⅱ studies of polychemotherapy regimens in small cell lung cancer. Cancer Treat Rep, 1977, 61(1): 93～95

[113] Einhorn LH, Bond WH, Hornback N. Long-term results in combined-modality treatment of small cell carcinoma of the lung. Semin Oncol, 1978, 5(3): 309～313

[114] Seydel HG, Creech R, Pagano M. Combined modality treatment of regional small cell undifferentiated carcinoma of the lung: a cooperative study of the RTOG and ECOG. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983, 9(8): 1135～1141

[115] Looper JD, Hornback NB. The role of chest irradiation in limited small cell carcinoma of the lung treated with combination chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984, 10(10): 1855～1860

[116] Shank B, Scher H, Hilaris BS. Increased survival with high-dose multifield radiotherapy and intensive chemotherapy in limited small cell carcinoma of the lung. Cancer, 1985, 15, 56(12): 2771～2778

[117] Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol, 1992, 10: 890

[118] Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N Engl J Med, 1992, 327: 1618

[119] Perry MC, Herndon JE, Eaton WL. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. J Clin Oncol, 1998, 16(7): 2466～2467

[120] Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, et al. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. J Clin Oncol, 1997, 15

(9):3030~3037

[121] Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol, 1993, 11(2):336~344

[122] Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small cell lung cancer: a randomized study. J Clin Oncol, 1997, 15(3):893~900

[123] Takada M, Fukuoka M, Furuse K, et al. Phase Ⅲ study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group. Proc. Am Soc Clin Oncol, 1996, 15:372

[124] Tsukada H, Yokoyama A, Goto K, et al. Concurrent versus sequential radiotherapy for small cell lung cancer. Semin Oncol, 2001, 28(2 Suppl 4):23~26

[125] Catane R, Lichter A, Lee YJ, et al. Small cell lung cancer: analysis of treatment factors contributing to prolonged survival. Cancer, 1981, 48(9):1936~1943

[126] Thoma CR Jr, Giroux DJ, Stelzer KJ, et al. Concurrent cisplatin, prolonged oral etoposide, and vincristine plus chest and brain irradiation for limited small cell lung cancer: a phase Ⅱ study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9229). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 15;40(5):1039~1047

[127] Videtic GM, Fung K, Tomiak AT, et al. Using treatment interruptions to palliate the toxicity from concurrent chemoradiation for limited small cell lung cancer decreases survival and disease control. Lung Cancer, 2001, 33(2~3):249~258

[128] Lebeau B, Urban T, Brechot JM, et al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group. Cancer, 1999, 86(8):1480~1487

[129] White JE, Chen T, McCracken J, et al. The influence of radiation therapy quality control on survival, response and sites of relapse in oat cell carcinoma of the lung: preliminary report of a Southwest Oncology Group study. Cancer, 1982, 50(6):1084~1090

[130] Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al. Lung Cancer: Principles and Practice. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

[131] Perez CA, Stanley K, Grundy G, et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer, 1982, 50(6):1091~1099

[132] Mira J, Livingston R. Evaluation and radiotherapy implications of chest relapse patterns in small cell lung carcinoma treated with radiotherapy-chemotherapy: study of 34 cases and review of the literature. Cancer, 1980, 46(12):2557~2565

[133] Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol, 1987, 5(4):592~600

[134] Merrill RM, Henson DE, Barnes M. Conditional survival among patients with carcinoma of the lung. Chest, 1999, 116(3):697~703

[135] Brodin O, Rikner G, Steinholz L, et al. Local failure in patients treated with radiotherapy and multidrug chemotherapy for small cell lung cancer. Acta Oncol, 1990, 29:739~746

[136] Arriagada R, Pellae Cosset B, Cueto Ladron de Guevara J, et al. Alternating radiotherapy and chemotherapy schedules in limited small cell lung cancer: analysis of local chest recurrences. Radiother Oncol, 1991, 20:91~98

[137] Coy P, Hodson I, Payne DG, et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with

limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial Int J Radiat Oncol Biol Phys,1988,14(2):219~226

[138] De Ruysscher D, Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: facts, questions, prospects. Radiother Oncol,2000,55(1):1~9

[139] Arriagada R, Kramar A, Le Chevalier T, et al Competing events determining relapse-free survival in limited small cell lung carcinoma. The French Cancer Centers' Lung Group. J Clin Oncol,1992,10(3):447~451

[140] Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small cell lung carcinoma: an update. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1989,17(2):307~310

[141] Maurer LH, Herndon JE, Hollis DR, et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol, 1997,15(11):3378~3387

[142] Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med,1998,340(4):265~271

[143] Glisson B, Scott C, Komaki R, et al. Cisplatin, ifosfamide, oral etoposide, and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited small cell lung carcinoma: results of radiation therapy oncology group trial 93-12. J Clin Oncol,2000,18(16):2990~2995

[144] Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al. Phase Ⅲ comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small cell lung carcinoma. J Clin Oncol, 1999, 17(9): 2681~2691

[145] Bunn PA, Nugent JL, Matthews MJ Central nervous system metastases in small cell bronchogenic carcinoma. Semin Oncol,1978,5(3):314~322

[146] Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. J Natl Cancer Inst,1995,87(3):183~190

[147] Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al Prophylactic cranial irradiation in limited-stage small cell lung cancer. Cancer,1995,75:1302

[148] Ryan GF, Ball DL, Smith JG. Treatment of brain metastases from primary lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1995,31(2):273~278

[149] Ball DL, Matthews JP. Prophylactic cranial irradiation more questions than answers Semin Radiat Oncol, 1995,5(1):61~68

[150] Laplanche A, Monnet I, Santos Miranda JA, et al. Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Lung Cancer,1998,21:193

[151] Gregor A, Cull A, Strphens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicerntre randomised trial. Euro J Cancer,1997, 33:1752

[152] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med,1999,341:476

[153] Lishner M, Feld R, Payne DG, et al. Late neurological complications after prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer: the Toronto experience. J Clin Oncol,1990,8(2):215~221

[154] Kotalik J, Yu E, Markman Br, et al. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2001,50(2):309~316

[155] Frytak S, Shaw JW, O'Neill BP, et al. Leukoencephalopathy in small cell lung cancer patients receiving prophylactic cranial irradiation. Am J Clin Oncol,1989,12:27

[156] van Oosterhout AGM, van de Plo M, ten Velde GP, et al. Neurologic disorders in 203 consecutive patients with small cell lung cancer: results of a longitudinal study. Cancer,1996,77:1434

第13章 肺癌药物治疗

据世界卫生组织“国际癌症研究机构”最近公布的2000年全球癌症发病统计资料，肺癌成为世界第一大癌：男性发病率34.9/10万，女性11.1/10万，每年新发病例120万，死亡110万，估计全球现有139.4万的肺癌现症患者[1]。肺癌按生物学类型可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer，NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer，SCLC)两大类，前者包括腺癌、鳞癌和大细胞癌三种类型，占肺癌的3/4以上。在过去的20年中，这三种组织细胞类型的比率发生了变化，腺癌已超过鳞癌而成为最常见的病理组织类型(约占35%)，其次为鳞癌(30%)和大细胞癌(10%～15%)。非小细胞肺癌在初诊时近50%已有胸外的远处转移，10%～15%患者局部肿瘤已无法手术切除，即使为能手术的所谓早期病人，也有50%以上的患者术后出现复发或转移，这意味着80%以上NSCLC患者在其病程的某个时期都有可能需要进行全身化疗。而小细胞肺癌本身就是以化疗为主要治疗手段的。这些统计数据说明，每年全世界有超过100万的肺癌患者需要接受全身化疗。由此可见，对肺癌药物治疗的深入研究，每前进一步都会对肺癌的治疗产生巨大的影响。

肺癌的药物治疗是肺癌三大治疗手段中发展最为迅速的一个领域，新药物层出不穷，符合最佳临床实验(good clinical practice，GCP)标准的临床研究的进行、循证肿瘤内科学概念的介入等，使肺癌的药物治疗在迅速发展的同时也呈现着思路开阔、研究活跃的特点，不少高水平而且可信度高的研究结果，真正地明确了化疗在目前肺癌尤其是小细胞肺癌治疗中的地位。然而，我们也不能不看到，尽管已有大量的临床试验，但系统化疗在NSCLC治疗中的作用直至21世纪的今天仍是肿瘤学中有争议的问题。1991年，Vokes、Buccheri、Haskell等[2~4]在《CHEST》评述的NSCLC治疗基本原则——从所有NSCLC患者均进行化疗这一极端走向化疗毫无作用的另一个极端的现象，在今天仍有各自极大的市场。虽然这种争论最初仅限于那些手术无法切除的晚期肺癌患者，但随着化疗融进早期可切除肺癌综合治疗方案中，实际上这种争论目前已扩大到各期NSCLC的治疗策略的制定中。

第1节 肺癌常用的化疗药物

尽管在过去的40年中对几十种药物的抗肺癌作用进行了研究，但是，能够证实有足够的抗癌作用可继续在联合方案中应用的药物不足12种。20世纪80年代初，Bakowski和Crouch[5]以及Joss[6]等对化疗在NSCLC治疗中的作用进行了回顾性研究。当时他们认为异环磷酰胺、长春地辛、顺铂和丝裂霉素C是对NSCLC最为敏感的化疗药物，20年后

的今天，虽然出现了紫杉醇、吉西他滨等新一代的肺癌化疗药物，但上述那些药物仍是肺癌联合化疗方案的核心成分。几乎所有的研究均证实，对于NSCLC单一药物化疗较联合化疗缓解率低、生存时间短，不过，继续对单一药物进行研究是极为重要的，因为可以发现能结合到化疗方案中的新的有效药物。

表13-1列举了单药研究中缓解率>15%的抗NSCLC的药物[7,8]，其中卡铂和依托泊苷药物虽然缓解率达不到15%，但在联合化疗方案中却显示其有效性，故一并列入。

表13-1　治疗NSCLC缓解率>15的有效单药

药物名称	病例数	总有效率(%)
第一代药物		
顺铂(cisplatin，DDP)	497	21
卡铂(caboplatin，CBP)	259	12
丝裂霉素C(mitomycin C，MMC)	171	22
异环磷酰胺(ifosfamid，IFO)	356	20
替尼泊苷(teniposide，VM-26)	42	17
依托泊苷(etoposide，VP-16)	313	10
长春碱(vinblastine，VBL)	22	18
长春地辛(vindesine，VDS)	802	12
第二代药物		
去甲长春碱(vinorelbine，NVB)	621	20
紫杉醇(paclitaxel，Taxol，TAX)	317	26
紫杉特尔(docetaxel，Taxotere，DOC)	300	26
吉西他滨(gemcitabine，GEM)	572	21
伊立替康(irinotecan，CPT-11)	138	27

一、顺　铂

顺铂(cisplatin)的化学名称为顺式二氨二氯络铂，又名顺氯氨铂，为铂的金属络合物，分子式为*cis*-$PtCl_2(NH_3)_2$，分子量为300.05。粉针剂呈黄色粉末状结晶，在避光无水条件下稳定，水中溶解度为0.253g/100g (25℃)。顺铂分子中心的铂原子是发挥抗肿瘤作用的核心，而且只有顺式才有活性，故称为顺铂。铂原子上的氯很不稳定，在生物系统内进入细胞后由于细胞内的氯浓度低，药物水解为阳离子水化物，从而很容易和生物大分子共价结合。顺铂静脉注射后以肝、肾、膀胱分布最多，其清除主要为和生物大分子结合后的内部失活以及经肾排泄，清除半衰期为57～73小时，给药后6小时排出15%～27%，24小时内尿中排出19%～34%，4天内尿中仅排出25%～44%，水化和利尿剂可加速顺铂的排出，从而减轻肾毒性。

顺铂的主要作用靶点是增殖细胞的DNA，具有类似烷化剂双功能基团的作用，可以和细胞内的碱基结合，使DNA分子链内和链间交叉键联，因而失去功能不能复制，从而可

抑制癌细胞分裂。高浓度的顺铂也可抑制RNA 及蛋白质的合成。顺铂另一特点是对乏氧细胞也有作用，故也可作为放疗增敏剂使用。从抗癌药的分类学讲，顺铂属于周期非特异性药物，归类为铂类抗肿瘤药，也有人将其称为影响DNA 大分子的药物。

1. 顺铂可供静脉、动脉或胸腔用药

1）全身静脉给药法：成人20mg/(m^2·d)溶于20ml 生理盐水静脉推注(或溶于生理盐水250ml 中静脉滴注)，连用5 天；或30mg/(m^2·d)溶于50ml 生理盐水静脉推注(或溶于生理盐水250ml 中静脉滴注)，连用3 天；或80～120mg/ m^2 静脉滴注，配以水化，保持尿量在2000～3000ml。

2）动脉插管注射：和其他药物联合应用。每次30～50mg/ m^2，每3～4 周一次。

3）局部给药法：成人20～60mg，用生理盐水20～60ml 溶解后注入胸腔或腹腔。

需要注意的是，因室温下药物在生理盐水中溶解较慢，特别天冷时更难溶，因此，可加入生理盐水后在60℃左右加温振摇助溶，但药物不得用注射用水溶解，因在水中药物易分解。

对营养状态不良或手术后体力尚未恢复或有肾功能障碍的患者，应注意慎重用药。

2. 顺铂的不良反应

顺铂的不良反应(adverse reaction)有：① 胃肠道反应：有时会出现食欲不振、恶心、呕吐等症状，可用镇静或止吐剂处理。② 肾脏：大剂量时会引起肾功能障碍，出现蛋白尿、血尿等。③ 造血：长期用药有时会出现白细胞下降等，但停药后即可恢复。④ 听力：大剂量时有时会出现耳鸣等。

在非小细胞肺癌的化疗中，顺铂是最重要的药物之一。尽管许多其他化疗药物被证实活性高于顺铂，但它在联合化疗中的地位目前仍难以动摇，含顺铂联合化疗方案是NSCLC 的标准治疗方案。Ⅱ期试验证实，单独使用不同剂量的顺铂缓解率为6%～32%，平均为20%，但最理想的剂量及分次方案仍有分歧。至少有两份研究报告认为大剂量(100～120mg/m^2)缓解率及缓解持续时间都更好[9]，但SWOG(the Southwest Oncology Group)的研究未能确认这一点。顺铂能够成为NSCLC 最有效的药物之一，不仅是因为单一药物的有效性，而且也是因为它只有较低的骨髓抑制作用以及无论在体外或体内与其他NSCLC 化疗药物具有协同作用。同时，小剂量顺铂具有放射增敏作用，这些因素，使得顺铂成为大多数联合化疗方案或放化疗结合方案的基本药物。

二、卡　铂

卡铂(carboplatin)，化学名称为顺-二氨 1，1 环丁烷二羧酸合铂，又名碳铂，分子式为$C_6H_{12}N_2O_4Pt$，分子量为371.26。为第二代的铂类抗肿瘤药。粉针剂呈白色絮状疏松粉末或海绵样块状物，溶于水。卡铂静脉注射后经由肾清除，肌酐清除率≥60ml/min 者12～16 小时内清除70%的用药剂量，肌酐清除率＜60ml/min 的病人，肾脏和整体清除率随肌酐清除率的降低而降低。与顺铂比较，卡铂在体内存留时间比顺铂短，肾毒性、神经毒性均比顺铂低，但骨髓抑制相等或略高。与顺铂有不完全的交叉耐药。

卡铂的药理作用与顺铂一样，均属于周期非特异性抗癌药，直接作用于DNA，从而抑制分裂旺盛的肿瘤细胞。因此，也可称其为影响DNA大分子的药物。

卡铂主要供静脉全身用药，用法为静脉注射或静脉滴注，可单用，也可与其他抗肿瘤药联合使用。注射前用5%葡萄糖液制成10g/L溶液，再加入5%葡萄糖溶液250～500ml中静脉滴注。要注意的是，含铝的针头或静注器械不宜用于本药的稀释或给药，因铝与卡铂反应会引起沉淀和效价降低。另外，室温下(25℃)药品稀释后可保存8个小时，<4℃可保存24小时。

确定卡铂的推荐使用剂量有三种计算方法：

1. 体表面积计算法

体表面积(body surface area，BSA)计算法：肾功能正常的成年初始患者，推荐剂量为400mg/m²，单剂静脉输注15～60min，两次用药间隔3～4周和(或)中性粒细胞计数≥2×10^9/L；血小板计数1×10^{11}/L方可进行下一疗程治疗。如以往有过骨髓抑制治疗史，一般状况差(ECOG-Zubrod 2～4或卡氏计分<80)的患者，初治的用药剂量可减少20%～25%。

对于肾功能损害的病人，特别是肌酐清除率<60ml/min者，发生严重骨髓抑制的危险性增加，即使按肌酐清除率的下降来调整剂量，严重的白细胞减少、中性粒细胞减少或血小板减少发生率也可达25%左右。一般而言：肌酐清除率为41～59 ml/min者，推荐的初始剂量为250mg/m²静脉注射；肌酐清除率为16～40 ml/min者，推荐的初始剂量为200mg/m²静脉注射；肌酐清除率≤15 ml/min者，不宜使用卡铂。

上述的推荐剂量仅适用于初始疗程的剂量，以后的剂量以视病人的耐受性和骨髓抑制的程度作适当的调整。

2. 曲线下面积计算法

药物的作用强度和作用时间与药物在血液中的浓度和保留时间有关，在用药后定时采血测定血中药物浓度，可做出血药浓度随时间变化的动态曲线，这为血药浓度-时间曲线(简称药时曲线)。药时曲线与某一时间段(X轴)所围成的面积，即为曲线下面积(area under the curve，AUC)，表明某药物的血浆浓度相对时间的关系。显然，对于经肾脏清除的药物，药物剂量、适当的AUC和肾小球滤过率(GFR)三者之间存在一定的数学关系。据此，Calvert提出可根据病人肾小球滤过率和AUC来计算卡铂的初始剂量。其简易公式为：

总剂量(mg)＝设定AUC(mg/ml×min)×[GFR(ml/min)＋25][13]

目前卡铂的初始推荐用量多以AUC＝5或6计算，初治病人AUC甚至可为7。GFR则以测定血中肌酐水平来进行换算，其简易公式为：

GFR＝体重×(身高－105)×血肌酐浓度÷72

AUC计算法与体表面积计算法相比，对肾功能不全的病人的卡铂剂量确定更为有利，可避免肾功能良好的病人用药量不足而肾功能损害病人又用药过量的情况。故采用AUC法计算卡铂剂量的做法已在临床广泛应用。

3. 预期血小板最低值计算法

既往强化治疗的患者用本药单药治疗，如能预期其血小板最低值，可用Egorin公式

计算剂量:

剂量(mg/m^2) 0.091×(肌酐清除率:体表面积)×[(治疗前血小板数－预期血小板数)÷治疗前血小板数×100－17]＋86

这一算法临床极少用。

在卡铂的毒性反应中,骨髓抑制(白细胞减少/中性粒细胞减少和血小板下降、血红蛋白下降)是剂量依赖和剂量限制毒性。治疗前血象正常的病人,25%有血小板减少(低于5×10^{10}/L),18%有中性粒细胞减少(低于1×10^9/L),71%病人血红蛋白下降(低于110g/L)。骨髓抑制引起的感染和出血发生率约为4%和5%,死亡率<1%。单药使用后白细胞降至最低点的中位时间是21天,联合用药则为15天。到28天时,90%的病人的血小板恢复>1×10^{10}/L,74%的病人中性粒细胞>2×10^9/L,67%的病人白细胞>4×10^9/L。以前用过顺铂的复治病人和肾功能不全的病人骨髓抑制更为严重,而一般状况差的病人则骨髓抑制的发生率更高。

其他的毒副作用为消化道反应,如恶心、呕吐,但较顺铂轻微。个别患者出现SGPT升高及心电图异常。耳毒性和神经系统毒性及脱发也低于顺铂。

在非小细胞肺癌的化疗药物中,卡铂是一个比较特殊的药物。在20世纪80年代中期的临床研究中,卡铂对NSCLC的单药反应率在9%～16%之间[10]。按既往的经验,有效率在15%以下的单药,并非是一个好的治疗NSCLC的药物;但令人惊奇的是,在ECOG1583的临床研究中,卡铂单药的反应率最低,但生存时间最好,与顺铂比较,有轻度延长生存率的作用。在毒副作用方面,卡铂的骨髓抑制作用明显超过顺铂,但顺铂的神经毒性和肾毒性比卡铂明显[11]。比利时的另一项临床随机研究[12],比较了卡铂300mg/m^2和顺铂100mg/m^2分别联合同样剂量的依托泊苷治疗非小细胞肺癌,结果是在反应率和生存率上两者间没有差别。这说明两者对非小细胞肺癌的活性基本是一样的。

三、丝裂霉素C

丝裂霉素C(mitomycin C),化学名称为5-氨基-3-氨基甲酰氧甲基-2-甲氧基-2,3-二氢-4,7-吲哚醌骈(1,2)-吡咯烷骈-(9,10)-氮丙啶,分子式为$C_{15}H_{18}N_4O_5$,分子量为334.33。针剂呈青紫色粉末,遇光不稳定。经静脉注射后迅速从血浆中消失,在分布方面无特殊的组织积聚,注入量约1/3可在尿中出现,主要经肝代谢灭活。

从结构上看,丝裂霉素C具有氮丙啶、氨基甲酰酯及苯醌三个抗癌活性基团,因此,具有多功能的特征,主要与增殖细胞的DNA结合使其分解,阻碍DNA复制,也可部分地与核糖核蛋白体、tRNA及蛋白质结合,从而可抑制癌细胞分裂。丝裂霉素C属于直接作用于DNA的抗生素类抗肿瘤药,为周期非特异性药物,可杀伤细胞增殖周期中的各期以及静止期细胞,药理作用与氮芥极为相似,再加上结构上的氮丙啶基团,也可认为属于烷化剂类抗肿瘤药。

丝裂霉素C可供静脉、动脉或胸腔用药。

1) 全身静脉给药法:成人8～10mg/ m^2,用注射用蒸馏水或20%葡萄糖注射液50ml溶解后静脉推注,3～4周重复。

2) 动脉插管注射:和其他药物联合应用。每次10～20mg,每3～4周一次。

3）局部给药法：成人10～20mg 用注射用蒸馏水20～60ml 溶解后注入胸腔或腹腔。

丝裂霉素C 局部刺激作用大，因此，不宜做肌肉或皮下注射，静脉内给药，有时会引起血管痛、血栓及静脉炎，故应缓慢注射，如果药液漏于血管外，则会造成注射部位的硬结或坏死，所以应该慎重给药。另外，使用低pH 溶解液会降低效价，故不宜与低pH 注射剂配伍。

丝裂霉素C 主要的毒副作用为骨髓抑制，会引起白细胞、血小板减小及出血倾向，故应充分进行观察；胃肠道反应为食欲不振、恶心、呕吐及腹部不适等；有时会引起肝功能或肾功能障碍，出现肾功能障碍引起的高血压、蛋白尿、血尿及浮肿等现象。其他如口腔炎、乏力、脱毛，也时有所见。

丝裂霉素C 单独给药达最大剂量时，对非小细胞肺癌的单药有效率可达15%～20%。其与VDS、DDP 所组成的MVP 方案，对NSCLC 有缓解率相对较高但生存期相对较短的特点，适于做NSCLC 的术前化疗。然而遗憾的是，大剂量的丝裂霉素C 可在一小部分患者中导致肺纤维化、进行性骨髓抑制、迁延性血小板减少症和溶血性尿毒症。作为术前化疗的药物，肺纤维化是一个不容忽视的问题，可能会增加肺癌术后的并发症和死亡率。丝裂霉素C 与激素合用可以减少肺毒性，骨髓毒性可以通过减少剂量或延长治疗间隔时间而加以避免。

四、异环磷酰胺

异环磷酰胺（ifosfamide，IFO）为磷酰胺类衍生物，与环磷酰胺比较仅是一个氯乙基的位置不同，作用机制类似于环磷酰胺，为一种前体药物，由肝药酶激活而转变为抗癌物质及其代谢物，主要经肾脏排泄，半衰期4～7 小时。作用机制是与细胞中的亲核基团发生烷化反应，干扰DNA-DNA 交叉链的形成，对癌细胞作用较强也较快，属于周期非特异性药物，归类于抗肿瘤药中的烷化剂或影响DNA 大分子的药物。

异环磷酰胺的中间代谢产物羟基-异环磷酰胺和终末代谢产物丙烯醛对尿路尤其是膀胱有较强的刺激作用，可引起出血性膀胱炎，发生率大约18%～40%。因此，异环磷酰胺临床应用的一个特点是需同时给予尿路保护剂美司钠（mesna）及适当水化。美司钠的化学名称为巯乙磺酸钠，其分子中的巯基可与羟基-异环磷酰胺和丙烯醛结合形成无毒物质从尿中排出。

异环磷酰胺仅供静脉用药，常用剂量为1.2g/m^2，每日静脉滴注，连续5 天，每3～4 周重复一次。美司钠剂量的计算为异环磷酰胺总剂量的60%，一般在注射IFO 的0、4、8 小时静脉冲入。

对治疗已产生抗药性的病例，给药剂量应为每天80mg/kg，连续2～3 天。每一疗程的间隔时间不应少于4 周。此一间隔期之确定，亦应根据血象所显示的恢复情况及由于药物的不良反应所带来的不适而做出。

异环磷酰胺注射液的配置很有讲究，其溶液浓度不能超过4%，此为最大的局部耐受量。

调配程序如下：

200mg 异环磷酰胺溶解于5ml 双蒸馏水；

500mg 异环磷酰胺溶解于13ml 双蒸馏水；

1000mg 异环磷酰胺溶解于25ml 双蒸馏水；

2000mg 异环磷酰胺溶解于50ml 双蒸馏水。

以上浓度的溶液适合于静脉注射。

如作静脉输注用，则将上述所调配成的溶液稀释于500ml 的林格液(Ringer's solution)或其他类似的输注液中。输注时间为30 分钟或1～2 小时。

异环磷酰胺干粉加入溶剂后用力摇匀0.5～1 分钟，极易完全溶解。否则，停放数分钟也可完全溶解。溶液调配完成后，应尽快使用。

异环磷酰胺具有良好的全身及局部安全性和耐受性。接受异环磷酰胺治疗的病人，根据所采用剂量的大小可能会出现以下不良反应：恶心、呕吐、脱发、骨髓损害伴白细胞及血小板减少、免疫抑制、膀胱炎、垂体功能障碍。但是如果给予适当的预防措施及辅助治疗，这些症状是可控制和可恢复的。

暂时性的肾功能不全和肝功能不全偶有发生。血浆白蛋白低的和(或)肾功能不全的病人，接受异环磷酰胺治疗时应特别小心。以前已使用顺氯氨铂治疗者，可能加重异环磷酰胺的神经毒性、血液毒性以及肾毒性。异环磷酰胺结合放疗使用，亦可能引致皮肤反应加重。同时使用抗凝血药物，可能引起抗凝血机制紊乱而导致出血危险性增高。若同时使用降血糖药物(例如磺胺尿素)，异环磷酰胺可能会增强其降血糖的作用。

异环磷酰胺是一种烷化剂，与其母体环磷酰胺比较，它的使用剂量明显加大。尽管它从20 世纪70 年代早期就开始应用于临床，但因为在Ⅰ期试验中治疗剂量就出现了出血性膀胱炎，因而大大影响了它在临床上的使用，直到引进了膀胱保护剂美司钠，这种情况才得以改善。Johnson[14]于1990 年评述了异环磷酰胺在肺癌化疗中的作用，对它的不同剂量及用法进行了研究，作为单一化疗药物，缓解率超过20%。在用药方法上，连续5 天的给药法1.2～2.0g/(m²·d)总剂量高于1 天给药法(4.0～5.0g/m²)，缓解率虽然不见得提高，但可见毒性反应低于一次性给药。

五、依托泊苷

依托泊苷(etoposide，Vp-16)又名鬼臼乙叉甙，化学名称为4-去甲基-表鬼臼毒素-β-D-乙叉吡喃葡萄糖甙。分子式$C_{32}H_{32}O_{13}$，分子量588.57。静脉用VP-16 为淡黄色澄明液体，稍溶于水。经静脉注射后74%～90%的药物与血浆蛋白结合，脑脊液中药物浓度仅为血中2%～10%。主要经尿排泄，72 小时可排出45%。依托泊苷目前已有口服剂型，为软胶囊，内含灰白色粉状结晶。口服给药的生物利用度约为50%，吸收后的药动学与静脉用药相似。

依托泊苷在细胞内的作用靶点是DNA 拓扑异构酶Ⅱ，和酶、DNA 形成稳定的可裂性复合物，干扰DNA 损伤后的修复，从而诱导DNA 链断裂，使细胞分裂停止于S 期或G2期，因而属于细胞周期特异性药物，归类于抗肿瘤植物药或拓扑异构酶抑制药。

依托泊苷可供静脉和口服途径给药。

静脉给药：60～100mg/m²(一般每次为100mg)加入到0.9%氯化钠溶液200～500ml中静脉滴注，连用5 天，3～4 周重复。

口服给药：50mg/(m²·d)，连续口服21 天为一个疗程。

同其他的抗癌药一样，依托泊苷主要的毒副作用为骨髓抑制和消化道反应，剂量限制

性毒性为骨髓抑制，Ⅲ、Ⅳ度的骨髓抑制发生率大约在20%以下。胃肠道反应为食欲不振、恶心、呕吐等，其他如脱发也较常见。

依托泊苷是目前临床上应用最广的抗肺癌药之一，特别是在小细胞肺癌的化疗上有特别的疗效。依托泊苷单独使用对NSCLC仅有中等的活性，有效率小于15%，但是在体内和体外它与其他药物有协同作用，广泛地用于和顺铂的联合化疗。依托泊苷最理想的用药剂量、方法及给药途径仍值得研究。前瞻性随机试验明确证实，对于SCLC，依托泊苷有效剂量分5天给药效果明显好于1天给药，长期口服依托泊苷或许效果更佳。尽管迄今为止大多数研究是在SCLC患者中进行的，但Waits等的研究证实在NSCLC患者中可以得到同样的结果[15]。依托泊苷每天50mg/m² 连续口服21天为一个疗程，两个疗程之后25例患者中有5例(20%)获得了部分缓解。EP方案(VP-16+DDP)不但是小细胞肺癌标准的治疗方案之一，也是美国东部肿瘤研究组(ECOG)所使用的晚期NSCLC化疗标准方案之一。

六、长春地辛

长春地辛(vindesine,VDS)又名长春花碱酰胺、长春酰胺，商品名西艾克，为半合成的长春碱衍生物，化学名称为16-甲酰氨基17-去乙酰基(甲氧碳酰)长春碱。成品为白色疏松状或无定型固体，易溶于水、受潮，遇光或受热后易变黄。静脉注射后与血浆蛋白不结合，主要由胆汁分泌到肠道排出，约有10%由尿中排出。据国外文献报道，人体单次静脉注射(3mg/m²)后，血浆中的药物浓度迅速下降，广泛分布于组织中，脾、肺、肝、周围神经和淋巴结等的浓度高于血浆浓度的数倍，但在脑脊液中的浓度很低。

长春地辛的作用机制是抑制细胞内微管蛋白的聚合，阻止增殖细胞有丝分裂中纺锤体的形成，使细胞停止于有丝分裂中期，是一种细胞周期特异性药物，归类于抗肿瘤植物药或影响蛋白质合成的药物。长春地辛虽与长春碱(VBL)和长春新碱(VCR)同为长春碱类药物，作用机制基本相同，但与VBL和VCR无完全的交叉耐药性。

长春地辛主要供静脉用药：

常用剂量为3mg/m²，每周一次，联合化疗时剂量酌减。用生理盐水溶解后缓慢静脉注射，也可溶于5%葡萄糖液500～1000ml中静脉缓慢滴注(6～12小时)。

长春地辛的毒性介于VBL和VCR二者之间，骨髓抑制低于VBL但高于VCR，神经毒性低于VCR。不良反应同剂量有关，主要限制性毒性为骨髓抑制，常有白细胞减少，也可引起血小板减少，对血红蛋白也有一定的影响。其次为神经系统毒性及脱发等。因有局部组织刺激作用，静脉注射不可漏出血管外，更应防止溅入眼内。如不慎漏出血管外则可能引起疼痛、皮肤炎症、坏死、溃疡，一旦出现应即刻冷敷，并用0.5%普鲁卡因封闭。药物溶解后应在6小时内使用。

长春地辛单药对NSCLC有效率为23%，对肺腺癌有效率达29%，与MMC和DDP联合而成的MVP方案，有效率达30%～45%，是目前较常用也较有效的NSCLC化疗方案。

七、长春瑞滨

长春瑞滨(vinorelbine,NVB)又名异长春花碱、失碳长春碱、去甲长春花碱,商品名诺维本,与VDS一样同为半合成的长春碱衍生物,它只是在分子结构上改变了长春碱环,在长春质碱(catharanthine)上的9环去一碳成8环,而文多灵碱(vindoline)环未变,因而也称为失碳长春碱。长春瑞滨静脉给药后,血浆清除率较高,与蛋白结合率可达到50%~80%,半衰期较长,在一般组织中维持久,肺组织中含量比其他长春碱类为高。经胆道排出率高,故长春瑞滨主要从粪便排泄。

长春瑞滨的作用机制与其他长春碱类相同,均是抑制细胞内微管蛋白双聚体聚合成为微管,阻止增殖细胞有丝分裂中纺锤体的形成,阻断G2与M期细胞的有丝分裂,使细胞停止于有丝分裂中期,从而导致进入间期或下一分裂周期细胞的死亡。是一种细胞周期特异性药物,归类于抗肿瘤植物药或影响蛋白质合成的药物。与长春新碱(VCR)比较,虽同为长春碱类药物,但其对有丝分裂微管的作用强度接近,而对神经轴索微管的抑制则需更高的浓度,因此,长春瑞滨的治疗指数高于VCR,神经毒性和造血系统毒性则低于VCR。

长春瑞滨应置于冰箱内(2~8℃),避光保存。

长春瑞滨主要供静脉用药。

单药治疗:常用量为每周25~30mg/m²。

联合化疗:依照所用方案选用剂量给药时间。药物必须溶于生理盐水(125ml)并于短时间内(15~20分钟)静脉输入。然后输入大量生理盐水冲洗静脉。

开启后或配制后的稀释液,在密封的玻瓶或输液袋内于室温下可保存24小时。

长春瑞滨的毒性反应主要表现在血液学毒性,常见粒细胞减少和中度贫血。当粒细胞减少至<2000/mm³时,用药应延迟至病人血象恢复正常。神经毒性可表现在两方面,外周神经毒性一般限于深腱反射消失,感觉异常少见,长期用药可出现下肢无力。自主神经毒性则主要表现为小肠麻痹引起的便秘,麻痹性肠梗阻罕见。与其他长春花生物碱相似,长春瑞滨可引起呼吸困难和支气管痉挛,这些反应可于注药后数分钟或数小时内发生。可见有中度进行性脱发和下颌痛。另外,静脉注射外渗可引起局部皮肤毒性甚至坏死,因此,必须在确定注射针头插入静脉腔内方可开始输入本药,一旦药物外渗应立即停止注药,余药从另一静脉输入。如操作意外致药物喷入眼睛,可引起严重刺激致角膜溃疡,应立即用大量清水冲洗。肝功能不全时应减少用药剂量,在进行包括肝脏的放疗时忌用本品。

长春瑞滨是第一个经Ⅲ期临床试验确定对非小细胞肺癌有明确疗效的所谓第三代肺癌化疗药物,其与顺铂组成的NP方案,成为目前应用最广的NSCLC联合化疗方案之一[16]。2000年第九届世界肺癌会议上,随机对照研究的结果使NVB每周单药化疗模式成为>65岁的老年人或PS=2的肺癌治疗的首选化疗方案,其疗效和效价比达到一个比较好的程度[17~19]。另外,口服剂型的临床试验也正在进行之中。

八、紫杉醇

紫杉醇(paclitaxel,TXL)是从短叶紫杉或我国的红豆杉树皮中提炼出的一种具有抗

肿瘤活性的天然成分，泰素(Taxol)则是由太平洋紫杉通过半合成过程而制得。紫杉醇的商品名为泰素、安素泰(Anzatax)，国产的有特素、紫素等。紫杉醇的化学名称是5β,20 环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-蒽 9 酮、4,10-乙酰乙酸盐、2-苯甲酸酯-13 脂与(2R,3S)-N-苯甲酰-3-苯基羧氨酸。化学分子式为$C_{47}H_{51}NO_{14}$，分子量为853.9。紫杉醇是一种白色或类白色晶状粉末，具有高度亲脂性，不溶于水。静脉给药后，蛋白结合率在89%～98%之间，且不受西咪替丁、雷尼替丁、地塞米松或苯海拉明的影响。除脑和睾丸外各组织均有分布，主要经肝脏代谢，粪便排出，肾排出极少。

紫杉醇是一种新型的抗微管药物，作用靶点在聚合状态微管小管的β位上，可促进微管双聚体装配成微管而后通过防止去多聚化过程而使微管稳定化，从而抑制微管网的正常动力学重组。可明显减少G1 期细胞，增加G2 和M 期细胞，阻滞细胞增殖于G2 和M 期。除此之外，紫杉醇又导致整个细胞周期微管"束"的排列异常和细胞分裂期间微管多发性星状体的产生。紫杉醇和长春碱类均作用于细胞周期中的微管蛋白，但两者的作用部位不同，长春碱是使微管蛋白不能聚合成微管，而紫杉醇则使聚合成的微管不能解聚，结果均使纺锤体失去正常功能而致细胞死亡。因此，紫杉醇同样是一种细胞周期特异性药物，归类于抗癌植物药或影响蛋白质合成的药物。

鉴于紫杉醇的研究资料最多最完备，因此，本节以紫杉醇为例来说明紫杉醇的使用及注意事项。

紫杉醇仅供静脉给药：

1) 135mg/m² 或 175mg/m²，3 小时静滴，每隔 3 周重复。

2) 135mg/m² 或 175mg/m²，24 小时连续静滴，每隔 3 周重复。

尽管临床上紫杉醇的使用剂量不同，也有 1 小时、3 小时和 24 小时不同的给药方案，但目前尚未明确何种方案为最佳，仍需大规模的临床随机对照研究来加以确定。

紫杉醇在临床上使用的一个最大特点，是需使用专用的静脉输注设备。其原因在于紫杉醇的稀释溶剂(聚氧乙基代蓖麻油)可能和聚氯乙烯(PVC)容器和输液管相互作用析出DEHP 塑料物质[二乙基己基肽酸化合物，di-(2-ethyl-hexyl-phthalate)]从而引起严重的过敏反应。专用的静脉输注设备是不含有PVC 的聚丙烯容器或聚烯烃类容器，并配有连接在用聚乙烯制成的管道系统内直径不超过 0.22μm 的孔道膜，能高效滤过DEHP。

紫杉醇浓缩注射剂是一种无色透明或略带黄色的黏性溶液，是一种非水溶性溶液，在静脉滴注前必须加以稀释。应该将紫杉醇稀释于0.9%氯化钠注射液，或于5%葡萄糖注射液中，加至最后浓度为0.3～1.2g/L。稀释的紫杉醇溶液应贮藏在玻璃瓶，聚丙烯瓶或(聚丙烯、聚烯烃类)塑料袋。配置后溶液的理化性质在环境温度(约25℃)及室内照明条件下可保持稳定达27 小时之久。在注射前，要肉眼检查溶液是否有颗粒物或色泽变化，如果该溶液变成雾状或见到不可溶性沉淀，则应弃去此针药。

为了防止出现严重的过敏反应，接受紫杉醇的所有患者应事先给预防用药，可采用地塞米松 20mg 口服，通常在用紫杉醇之前 12 及 6 小时给予，苯海拉明(或其同类药)50mg在紫杉醇之前 30～60min 静注，以及在注射紫杉醇之前 30～60min 给予静脉注射西咪替丁(300mg)或雷尼替丁(50mg)。

在紫杉醇的毒副作用中，需要紧急处理的是以呼吸困难、低血压、血管神经性水肿及全身荨麻疹作为特征的严重过敏反应，发生率约2%。预先用皮质激素、苯海拉明和H_2受

体拮抗剂可以预防这些反应。轻微的症状，如潮红、皮肤反应、呼吸困难、低血压或心动过速，不需中断用药；然而，严重的反应，如需加治疗的低血压，需使用支气管扩张药的呼吸困难、血管神经性水肿或全身性荨麻疹，须立即中断紫杉醇的治疗并使用积极的对症治疗。曾对紫杉醇或其他的以聚氧乙基代蓖麻油(cremophor EL)配制的药物发生过严重的过敏反应的患者，禁忌再试用本药品。

紫杉醇的剂量限制性毒性(dose limiting toxicity)反应为骨髓抑制(主要是中性粒细胞缺乏症)，发生率高达90%，中性粒细胞数的低谷时间中位数在第11天。严重的中性粒细胞减少(5×10^8/L)的发生在用24小时滴注给药比用3小时滴注更为常见，滴注的时间比所用的剂量对于骨髓抑制具有更大的影响。在患者的中性粒细胞少于1.5×10^9/L及血小板数少于1×10^{11}/L时不应该开始紫杉醇的下一个疗程。在紫杉醇治疗期间，如患者发生严重的中性粒细胞减少(中性细胞<5×10^8/L持续一个星期或更久)或出现严重的外周神经病变时，紫杉醇的治疗剂量在随后的疗程中必须减少20%。中性粒细胞减少的程度与神经毒性的发生率随着剂量增高而增加。

发热反应占疗程总数的12%。发生感染则见于总人数的30%及疗程总数的9%；致死性白细胞减少占总患者数的1%，最经常的感染为尿路感染和上呼吸道感染，也可见败血症、肺炎及腹膜炎。

血小板减少和严重贫血(Hb<80g/L)发生率低于20%。

与心血管有关的并发症包括：昏厥、心律失常、高血压及静脉血栓形成。低血压多发生在滴注的头3个小时内，占全部患者数的12%，心动过缓发生在全部患者数的3%，占全部治疗次数的1%，间或有些患者需安装心脏起搏器。ECG异常见于全部患者的23%。这些生命体征变化常不产生症状，不需进行特殊的治疗，也不需终止治疗。

神经系统症状的发生率与严重程度呈剂量依赖性，随着剂量的蓄积而增高，但不受滴注时间的影响。外周神经病变见于患者总数的60%(其中3%为严重的)。罕见的严重神经性反应包括癫痫大发作、昏厥、共济失调及神经性脑病变和自主神经病变导致麻痹性肠梗阻。

患者总数中有60%感到关节痛或肌肉痛；有严重症状者占8%。症状通常是暂时性，在使用紫杉醇后两或三天发生而数天内缓解。

胃肠道反应包括恶心、呕吐、腹泻及黏膜炎，发生率依次为52%、38%及31%。这些表现通常为轻至中度。黏膜炎与用药方案相关，24小时静脉滴注较3小时静脉滴注更多见。87%患者可见秃发。

紫杉醇是目前非小细胞肺癌化疗药物中最具活性的药物之一，单药化疗缓解率对于过去未曾治疗的NSCLC患者可达20%，紫杉醇和顺铂或卡铂组成的联合化疗方案，为美国东部肿瘤协作组(ECOG)目前推荐的晚期NSCLC化疗的标准方案。紫杉醇和顺铂联合使用时，先用顺铂再用紫杉醇，紫杉醇的清除率大约减低33%，骨髓抑制更为严重。因此，两药联用应先使用紫杉醇后用顺铂。据体外试验的资料，在使用酮康唑治疗的患者，紫杉醇的代谢也有受抑制的可能性。因此，同时接受酮康唑治疗的患者，采用紫杉醇治疗应加以小心。

九、紫杉特尔

紫杉特尔(taxotere,TXT)又名多西泰素(Docetaxel)、泰素帝,是以欧洲紫杉树叶为原料的半合成品,化学上属紫杉类,分子式为$C_{43}H_{53}NO_{14}$,分子量为807.9。其与紫杉醇化学结构上的区别在于其碳10和碳13上的侧链基团较小,以烷氧基取代碳13上苯甲酰胺苯基,以羟基代替碳10上的乙酰基。紫杉特尔注射液是一黄色到黄棕色澄明黏稠液体,静脉给药后,血浆蛋白结合率超过95%,地塞米松并不影响其与蛋白的结合。紫杉特尔及其代谢产物主要从粪便排泄。经粪便和尿排出的量分别约占所给剂量的75%和6%。仅有少部分以原型排出。体外研究表明,细胞色素P450-3A同工酶与紫杉特尔的代谢有关。有中度肝损伤者,由于清除率下降,应调整用药剂量。

与紫杉醇一样,紫杉特尔通过促进小管聚合成稳固的微管并抑制其解聚从而使游离小管的数量显著减少。实验证明,紫杉特尔促进蛋白装配、抑制微管解聚及与微管结合部位的亲和力是紫杉醇的两倍,对多种小鼠和人癌细胞株的杀伤作用比紫杉醇大1.3～9.3倍。紫杉特尔在细胞内浓度高且滞留时间长,对过度表达P-糖蛋白(由多药耐药基因编码)的许多肿瘤细胞株具有活性。紫杉特尔同样是一种细胞周期特异性药物,归类于抗癌植物药或影响蛋白质合成的药物。

紫杉特尔只能用于静脉滴注。

紫杉特尔的推荐剂量为每3周75mg/m²,静脉滴注1小时。为减轻体液潴留,所有病人在接受紫杉特尔治疗前均必须预服药物。推荐口服糖皮质激素地塞米松,在紫杉特尔静脉滴注前1天服用,每天16mg,持续4～5天。

紫杉特尔需放在冰箱内2～8℃避光保存,在此条件下储存的紫杉特尔20mg有效期为12个月,紫杉特尔80mg有效期为15个月。

紫杉特尔注射液的制备颇有讲究,分为预注射液制备和注射液制备两个步骤:

(1) 预注射液制备

1) 从冰箱中取出的紫杉特尔,在室温下可允许放置5分钟。

2) 用注射器将特备的紫杉特尔溶剂全部吸出并注入紫杉特尔溶液中。

3) 拔出针管及针头,手工振摇混合约15秒。

4) 将混合后的药瓶于室温下放置5分钟,然后检查溶液是否均匀澄明(由于处方中含吐温-80,放置5分钟后通常还会有泡沫),此混合液浓度为10g/L,在冰箱或室温下放置可保持8小时稳定。

(2) 注射液制备

1) 计算病人所需的药量(以mg计),用标有刻度带针头的注射器从混合好的药瓶中(每毫升含紫杉特尔10mg)抽出所需药量,如140mg剂量需抽取混合液14ml。

2) 将所抽取的混合液注入250ml装有5%葡萄糖液或0.9%生理盐水的注射袋或瓶中,如果紫杉特尔剂量超过240mg,则要选用容积大一些的注射容器,以使紫杉特尔的最终浓度不超过0.9g/L。

3) 用手摇动注射袋或瓶以混合注射液。

4) 配制好的紫杉特尔注射用溶液,应尽快在室温条件下(一般温度,正常光线)使用,

静脉滴注1小时。

5）同其他注射用药一样，紫杉特尔预注射液及注射液在使用前都需目测，含有沉淀的注射液即废弃不用。

在紫杉特尔的毒副作用中，需要紧急处理的是以低血压与支气管痉挛为特征的过敏反应。过敏反应多数发生在紫杉特尔开始滴注的最初几分钟内，表现为脸红，伴有或不伴有瘙痒的红斑、胸闷、背痛、呼吸困难、药物热或寒战。如果过敏反应的症状轻微如脸红或局部皮肤反应，则不需中止治疗。但如果发生严重过敏反应，如血压下降超过20mmHg（2.67kPa），支气管痉挛或全身皮疹/红斑，则需立即停止滴注并进行对症治疗。一般情况下停止滴注并立即治疗后，病人可恢复正常。对已发生严重不良反应的病人，不能再次应用紫杉特尔。

另一个较为特殊的不良反应是体液潴留，包括水肿，也有报道极少数病例发生胸腔积液、腹水、心包积液、毛细血管通透性增加以及体重增加。经过四个周期治疗或累积剂量达400mg/ m^2 后，下肢发生液体潴留，并可能发展至全身水肿，同时体重增加3kg或3kg以上。在停止紫杉特尔治疗后，液体潴留逐渐消失。为了减少液体潴留，应给病人预防性使用皮质激素地塞米松，在紫杉特尔注射头一天开始服用，每日16mg，服用4～5天。

紫杉特尔最常见的不良反应是中性粒细胞减少，而且通常较严重（低于 5×10^8/L），但属于可逆转且不蓄积。贫血可见于多数病例，少数病例发生重度血小板减少。紫杉特尔治疗期间应经常对血细胞数目进行监测。当病人中性粒细胞数目恢复至 $>1.5\times10^9$/L 以上时，才能接受紫杉特尔的治疗。紫杉特尔治疗期间如果发生严重的中性粒细胞减少（$>1.5\times10^9$/L 并持续7天或7天以上），在下一个疗程中应减低剂量。

使用紫杉特尔100mg/m^2 剂量的肝功能有损害的病人，如果血清转氨酶[ALT和（或）AST]超过正常值上限1.5倍，同时伴有碱性磷酸酶超过正常值上限2.5倍，存在发生严重不良反应如致死的脓毒症、胃肠道出血，以及发热性中性粒细胞减少症、感染、血小板减少症等的高度危险，因此，这些病人的推荐剂量为75mg/m^2。如病人血清胆红素超过正常值上限和（或）ALT及AST超过正常值上限3.5倍，同时伴有血清碱性磷酸酶超过正常值6倍，除非有严格的使用指征，否则，不应使用，也无减量使用建议。

紫杉特尔治疗期间可能发生外周神经毒性。如果反应严重，则建议在下一疗程中减低剂量。

皮肤反应常表现为红斑，主要见于手、足，也可表现为发生在臂部、脸部及胸部的局部皮疹，有时伴有瘙痒。皮疹通常可能在滴注紫杉特尔后1周内发生，但可在下次滴注前恢复。严重症状如皮疹后出现脱皮则极少发生。可能会发生指（趾）甲病变。以色素沉着或变淡为特点，有时发生疼痛和指甲脱落。有时此类毒性可能导致治疗的中断或停止。出现严重或蓄积性皮肤反应或外周神经症状，紫杉特尔的剂量应酌情递减。

其他可能发生的不良反应包括：恶心、呕吐或腹泻等胃肠道反应，脱发、无力、黏膜炎、关节痛和肌肉痛、低血压和注射部位反应。

在治疗非小细胞肺癌上，紫杉特尔属于第三代的新药，它特别适于作为对以顺铂为主的化疗已失败的晚期或转移性非小细胞肺癌的二线治疗。紫杉特尔和顺铂或卡铂组成的联合化疗方案，也是目前非小细胞肺癌的标准化疗方案之一。其与吉西他滨组成的非铂方案，对肺腺癌的有效率达43%，高于含铂的TP方案（RR＝23%，$P=0.011$）[20]。

十、吉西他滨

吉西他滨(gemcitabine,GEM)商品名健择(Gemzar),化学名称为2′脱氧2′,2′盐酸二氟胞苷(β异构体,dFdC),又称双氟脱氧阿糖胞苷和氟胞苷。吉西他滨在体内代谢成无活性代谢物2′ deoxy 2′,2′difIurouradine (dFdU),并自血浆中迅速清除。静脉注射后,少于10%以原药形式排泄。血浆中仅存在吉西他滨及dFdU两种形式,并占药物尿排泄的99%。吉西他滨几乎完全不与血浆蛋白结合。

单次与多次给药后的人群药物动力学分析显示本药的分布容积明显受性别影响。总清除率也受年龄及性别影响,女子比男子清除率约少1/3。这些影响造成全身血循环中不同的血浆吉西他滨浓度和清除率(半衰期),总清除率的范围介于30～90L/(m^2·h)间。按推荐的滴注时间给药,半衰期介于32～94min间,根据年龄及性别而有不同。

吉西他滨为阿糖胞苷的同类物,但其临床疗效与阿糖胞苷完全不同。吉西他滨在细胞内经过核苷激酶的作用转化成具有活性的双氟脱氧二磷酸胞苷(dFdCDP)及双氟脱氧三磷酸胞苷(dFdCTP)。吉西他滨的细胞毒副作用在于dFdCDP和dFdCTP对DNA合成的抑制。首先,dFdCDP抑制核苷还原酶的活性,致使合成DNA所必需的三磷酸脱氧核苷产生受抑制,特别是dCTP。其次,dFdCTP与dCTP竞争掺入至DNA链中(自增强作用)。因此,细胞内dCTP浓度的下降,促进了dFdCTP与DNA的结合。DNA聚合酶ε不能将掺入的吉西他滨去除,及修复延长的DNA链。吉西他滨掺入DNA链后,延长的DNA链中就多了一核苷酸,这一个多的核苷酸可以完全抑制DNA链的继续延长(掩蔽链终止)。吉西他滨掺入DNA链后,引起细胞程序死亡,即凋亡。

吉西他滨属于DNA多聚酶抑制剂,主要作用于DNA合成期,即S期细胞。在一定条件下,也可以阻止G1期向S期的进展。因此,吉西他滨是细胞周期特异性药物。归类于抗代谢药物,进一步可归之为影响核酸合成的药物。

吉西他滨仅供静脉用药。

成人推荐吉西他滨剂量为1000mg/m^2。静脉滴注30分钟,每周1次,连续3周(或两周),随后休息1周,每3～4周重复1次(成为3周疗法或4周疗法)。依据病人的毒性反应相应减少剂量。调整方法可参照下表(表13-2):

表13-2　根据血象变化的吉西他滨剂量调整

中性粒细胞绝对数(×10⁶/L)		血小板数(×10⁶/L)	占总剂量的比例(%)
>1 000	和	>100 000	100
500 ～ 1 000	或	50 000 ～ 100 000	75
<500	或	<50 000	停用

瓶未打开前应贮存于15～30℃。

吉西他滨只能用不含防腐剂的0.9%氯化钠注射用水来溶解。根据溶解度,吉西他滨配制的最大浓度为40g/L。浓度超过40g/L可能不完全溶解,应避免。

配制时,至少将5ml 0.9%氯化钠注射液注入该药的200mg瓶中或将至少25ml 0.9%氯化钠注射液注入该药的1g瓶中,摇荡使溶解,给药时所需药量可用0.9%氯化钠注射液

制备做进一步稀释。

在用药前，无论是液体状态或原包装时，应目测观察有无颗粒状物或变色。

配制后的吉西他滨溶液在室温下可稳定24小时，不可再冷藏，以防结晶析出。

延长药物滴注时间和增加用药频率可增加药物的毒性。

吉西他滨特别的不良反应是常见流感样症状，大多表现为发热、头痛、畏寒、肌肉疼痛、虚弱、厌食。亦可见到咳嗽、鼻炎、乏力、出汗。有些患者仅表现为发热及乏力。

吉西他滨的剂量限制性毒性为骨髓抑制，因此应用吉西他滨后，可出现贫血、白细胞降低和血小板减少。常伴有恶心、呕吐等消化系统症状，容易用止呕药控制。泌尿生殖系统的毒副作用常见的有轻度蛋白尿及血尿，偶见类似溶血尿毒症综合征(HUS)的临床表现。若有微血管病性溶血性贫血的表现，如血红蛋白及血小板迅速下降，血清胆红素、肌酐、尿素氮、乳酸脱氢酶上升，应立即停药，有时停药后，肾功能仍不能好转，则应给予透析治疗。皮疹常见，但多不严重，常伴瘙痒。脱发(常属轻度)亦常见报道。

滴注吉西他滨过程中气喘很常见，也可见到支气管痉挛。如出现肺水肿、间质性肺炎，或成人呼吸窘迫综合征(ARDS)，呼吸困难可以相当严重，发生原因尚不清楚，幸亏不常见。若有发生，应停止吉西他滨治疗，早期给予支持治疗，有助于纠正不良反应。

需注意的是，如果吉西他滨和胸部放疗同时联合进行，可引起严重毒性，包括致命性的食管炎和肺炎，尤其是接受大剂量放疗时，毒性更明显。

在治疗非小细胞肺癌上，吉西他滨是一种相当优秀的药物，大量的Ⅱ期临床试验已证实了这一点。吉西他滨最初的推荐用法是1g/m²，每周1次，连用3周，休息1周，即所谓的4周疗法。最近的研究证实，3周疗法与4周疗法相比，疗效相当，但毒副作用明显减少。因此，3周疗法已成为新的用药模式和发展趋势。

十一、伊立替康

伊立替康又名羟基喜树碱-11(irinotecan, CPT-11)，商品名开普拓(Campto)。化学结构为7-乙基-10(哌啶基)-羟基喜树碱。伊立替康的药动学是非剂量依赖性的，静脉滴注后在体内代谢为活性产物SN-38，在使用推荐剂量350 mg/m² 静滴结束时伊立替康和SN-38达到血浆峰浓度，其血浆代谢既是二室的又是三室的。三室模型中第一阶段的平均血浆半衰期为12分钟，第二阶段为2.5小时，最终阶段为14.2小时，机体总清除率平均值为15L/(m²·h)，且在同一患者的不同周期保持稳定。SN-38在不同个体其药物代谢参数变化很大。伊立替康和SN-38的血浆蛋白结合率分别约为65%和95%，24小时平均尿排泄率分别为使用剂量的19.9%和0.25%。

伊立替康为拓扑异构酶Ⅰ(topoisomerase Ⅰ)抑制剂，通过抑制拓扑异构酶Ⅰ来发挥抗肿瘤作用。拓扑异构酶Ⅰ在DNA分解为单链的过程中发挥作用，伊立替康与这种酶相结合而抑制DNA和RNA的合成，因此，伊立替康属于细胞周期特异性药物，归类于抗肿瘤植物药或拓扑异构酶抑制药。

伊立替康仅供静脉用药，推荐剂量为350mg/m²，静脉滴注30～90分钟，每3周用1次。

(1) 剂量调整　对于无症状的严重中性粒细胞减少症(中性粒细胞计数<5×10^8/L)，中性粒细胞减少伴发热或感染(体温超过38℃，中性粒细胞计数<1×10^9/L)，或严重腹泻

(需静脉输液治疗)的病人,下周期治疗剂量应从 350mg/m^2 减至 300mg/m^2;若这一剂量仍出现严重中性粒细胞减少症,或如上所述的与中性粒细胞减少相关的发热及感染或严重腹泻时,下一周期治疗剂量可进一步从 300mg/m^2 减量至 250mg/m^2。

(2) 延迟给药　患者中性粒细胞计数未恢复至1.5×10^9/L 以上前,请勿使用本品;当患者曾出现过严重中性粒细胞减少症或严重胃肠道的不良反应如腹泻、恶心和呕吐时,伊立替康的使用必须推迟到这些症状尤其是腹泻完全消失为止。

(3) 疗程　推荐持续使用直到出现客观的病变进展或难以承受的毒性时停药。

(4) 特殊人群用药

1) 肝功能受损的患者,当患者的胆红素超过正常值上限(ULN)的 1.0～1.5 倍时,发生重度中性粒细胞减少症的可能性增加,对该人群应经常进行全血细胞计数。当患者的胆红素超过正常值上限的 1.5 倍时,禁用伊立替康。

2) 肾功能受损的患者,伊立替康不宜用于肾功能不良的患者。

3) 老年人,未对老年人进行过特殊药代动力学研究。但是,由于老年人各项生理功能,尤其是肝功能的减退几率很大,选择剂量时须谨慎。

(5) 伊立替康的禁忌证　①慢性肠炎和(或)肠梗阻的患者;②严重骨髓功能衰竭的患者;③孕期和哺乳期妇女,治疗期间及治疗结束后至少 3 个月应采取避孕措施;④WHO行为状态评分>2 的患者;⑤对盐酸伊立替康三水合物或赋型剂有严重过敏反应的患者。

伊立替康的剂型为浓缩滴注液,配置时,用校准的注射器从小瓶中抽取所需量溶液,注入装有0.9%的氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液的 250ml 输液袋或瓶中,用手摇晃使之完全混匀。如伊立替康溶液或输注的溶液接触到皮肤或黏膜,必须立即用清水冲洗。

伊立替康溶液内不含抗菌防腐剂,故一旦溶解稀释后应立即使用。如在严格的无菌条件下(如在层流工作台上)进行溶解、稀释,首次打开后可在室温下保存 12 小时,在 2～8℃保存 24 小时。

小瓶装伊立替康浓缩滴注液需避光保存,未开瓶的药品贮存期为 24 个月。

伊立替康主要毒副作用的强度(如白细胞减少症和腹泻)和程度(白细胞及中性粒细胞下降至最低点或腹泻的程度)与母体药物及其代谢产物SN-38 的曲线下面积相关。

(6) 主要毒副作用

1) 迟发性腹泻:腹泻(用药 24 小时后发生)是伊立替康的剂量限制性毒性反应,765 例观察发现严重腹泻发生率约为20%。腹泻的发生时间在用药24 小时后及在下周期化疗前任何时间均可发生。出现第一次稀便的中位时间为用药后第5 天。有个别病例出现假膜性肠炎。既往接受过腹部/盆腔放疗的患者,基础白细胞升高及行为评分>2 的患者,其腹泻的危险性增加。如治疗不当,腹泻可能危及生命,尤其对于合并中性粒细胞减少症的患者更是如此。

一旦出现第一次稀便,应马上开始适当的治疗。患者需开始饮用大量含电解质的饮料并马上开始抗腹泻治疗。目前推荐的抗腹泻治疗措施为:使用高剂量的氯苯哌酰胺(2mg/2h)并持续到稀便结束后 12 小时,中途不得更改剂量。本药有导致麻痹性肠梗阻的危险,故所有患者以此剂量用药一方面不得少于 12 小时,但也不得连续使用超过 48 小时。

除抗腹泻治疗外,当腹泻合并严重的中性粒细胞减少症(粒细胞计数>5×10^5/L)时,

应用广谱抗生素预防性治疗。

除用抗生素治疗外，当出现以下症状时应住院治疗腹泻：①腹泻同时伴有发热；②严重腹泻(需静脉补液)；③开始高剂量的氯苯哌酰胺治疗48小时后仍有腹泻发生。

氯苯哌酰胺不能预防给药，甚至前一周期出现过迟发性腹泻的患者也不应如此。出现严重腹泻的患者，在下个周期用药应减量。

2）其他的胃肠道反应：有恶心、呕吐，每次用药治疗前应预防性使用止吐药，使用止吐药后仍有10%患者发生严重恶心及呕吐。呕吐合并迟发性腹泻的患者应尽快住院治疗。

3）血液学改变：中性粒细胞减少症(neutropenia)也是剂量限制性毒性，中性粒细胞减少症发生率78.7%，严重者(中性粒细胞计数<500/mm^3)占22.6%。中性粒细胞减少症是可逆的和非蓄积的，到最低点的中位时间为8天，通常在第22天完全恢复正常。贫血的发生率为58.7%。7.4%的患者出现血小板减少症(<1×10^{11}/L)，其中0.9%血小板计数<5×10^{10}/L，几乎所有患者均在第22天恢复。

发热性中性粒细胞减少症(体温超过38℃，中性粒细胞计数<1×10^9/L)，应立即住院静脉滴注广谱抗生素治疗。

4）急性胆碱能综合征：9%的患者出现短暂的急性胆碱能综合征。主要症状为用药后第一个24小时内发生早发性腹泻及腹痛、结膜炎、鼻炎、低血压、血管舒张、出汗、寒战、全身不适、头晕、视力障碍、瞳孔缩小、流泪、流涎增多等症状。若出现急性胆碱能综合征，应使用硫酸阿托品0.25mg皮下注射，有禁忌证者除外。对气喘的患者应小心谨慎。对有急性、严重的急性胆碱能综合征患者，下次用药前应预防性使用硫酸阿托品。由于在使用伊立替康24小时内，有可能出现头晕及视力障碍，因此，出现这些症状时请勿驾车或操作机器。

5）实验室检查：血清中短暂的轻至中度转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素水平升高的发生率分别为9.2%、8.1%和1.8%。7.3%的患者出现短暂的轻至中度血清肌酐水平提高。

治疗前及每周期化疗前均应检查肝功能。

6）其他反应：呼吸困难，肌肉收缩、痉挛及感觉异常，严重乏力，可逆性脱发。

另外，与神经肌肉阻滞剂之间的相互作用不可忽视，具有抗胆碱酯酶活性的药物可延长琥珀胆碱的神经肌肉阻滞作用，非去极化神经肌肉阻滞剂可能被拮抗。

伊立替康属于肺癌的第三代化疗用药，在临床Ⅱ期试验中，对初治的NSCLC患者每周给药150mg/m^2，72例患者中有23例(31.9%)达到部分缓解。在另一组研究中，每周100～125mg/m^2，44例患者中有31.8%达到部分缓解。值得重视的是伊立替康在小细胞肺癌中的作用，日本的一项研究发现，伊立替康+顺铂与标准的EP方案比较，中位生存时间为12.8个月，比EP方案的9.4个月整整提高了3个月，2年生存率是19.5%对5.2%[56]。

第2节 常用的肺癌化疗方案

按肺癌的生物学行为，肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两大类。小细胞肺癌分化低、转移早、倍增时间短、对化疗敏感，因此，化疗是小细胞肺癌的主要治疗手段。非小细胞肺癌则不然，大部分的非小细胞肺癌对化疗并不很敏感，因此，化疗只能作为非小细胞

肺癌综合治疗的手段之一;但在晚期的非小细胞肺癌,化疗是目前的主要治疗手段之一。本节将分别叙述两类肺癌的常用化疗方案。

一、小细胞肺癌

对于局限期小细胞肺癌,目前最佳的联合化疗方案的总缓解率可达80%～95%,完全缓解率50%～60%,无病生存期15%～40%。与未接受治疗的病人相比,有效的联合化疗能提高病人的中位生存期4～5倍[21]。对于广泛期小细胞肺癌,联合化疗方案的有效率大约60%,有效率和生存期均低于局限期小细胞肺癌病人。表13-3列举了常用的小细胞肺癌化疗方案。

表13-3 常用的小细胞肺癌化疗方案

化疗方案	剂量(mg/m²)	用药时间	
CAV			
环磷酰胺	1000	第1天	
多柔比星	45	第1天	
长春新碱	1.4	第1天	
CDE			
环磷酰胺	1000	第1天	
多柔比星	40	第1天	
VP-16	120	第1～3天	
EP			
VP-16	100	第1～3天	
顺铂	80	第1天	
VIP			
VP-16	75	第1～4天	
异环磷酰胺	1200	第1～4天	
顺铂	20	第1～4天	
ICE			
异环磷酰胺	5000	第1天	
卡铂	400	第1天	
VP-16	100	第1～3天	
CP			
CPT 11	60	第1、8、15天	
顺铂	60	第1天	(4周重复)

注:本表改自:Murren,et al. Cancer:Principles & Practice of Oncology. 6th ed. p991[31]

CAV方案是最早在临床使用的治疗小细胞肺癌的标准方案。1978年,Livingston等[22]报道了美国西南肿瘤研究组的研究结果,358例小细胞肺癌,局限期的完全缓解率

41%，有效率(CR＋PR)75%。广泛期的完全缓解率14%，有效率57%。中位生存时间局限期52 周，广泛期26 周。1/3 的病人无瘤生存期超过1 年，联合化疗的毒性并不比单药化疗大。这一研究奠定了CAV 方案在小细胞肺癌化疗中的地位，迄今仍然如此[23]。

作为治疗小细胞肺癌最有活性的药物之一，VP-16 成为小细胞肺癌联合化疗方案的基本药物。将VP 16 取代CAV 方案中的长春新碱，从而形成CDE(环磷酰胺＋多柔比星＋VP-16)方案。在一系列的非随机研究中，CDE 方案在有效率方面优于CAV 方案。在随后的一项随机研究中，对于广泛期的SCLC，CDE 方案在反应持续时间和生存率上优于CAV 方案，对于局限期的SCLC，优势不是十分明显[24]。Urban 等[25]1999 年的多中心随机对照研究，228 例的小细胞肺癌，总的客观反应率53%，中位生存时间266 天。

临床前研究发现，VP 16 和顺铂有协同作用，因此而产生了小细胞肺癌化疗的著名EP 方案。Evan 等[26]报告了用CAV 方案化疗失败的SCLC，用EP 方案仍能取得55%的有效率，初治的病例有效率高达86%。Einhorn 等[27]在6 个周期CAV 方案有效的基础上加用两个周期的EP 方案，生存率比单用CAV 方案更长，这就是目前小细胞肺癌交替化疗方案的由来。许多前瞻性研究也发现，EP 方案的骨髓抑制毒性更小，联合放疗时，食管炎和放射性肺炎更少。因此，EP 方案成为小细胞肺癌可供选择的一线化疗方案之一，也是目前小细胞肺癌联合化疗的标准方案。EP 方案中的顺铂也可用卡铂代替，Hellenic 肿瘤协作组的随机研究比较了VP-16 联合顺铂或卡铂治疗147 例小细胞肺癌的疗效，两组病人的反应率和生存率是相似的，但卡铂组的毒性较低[28]。

异环磷酰胺的骨髓抑制毒性小于环磷酰胺，但对小细胞肺癌的活性高于环磷酰胺，因而被加到EP 方案中而构成三药联合的VIP 化疗方案。在一项仅限于广泛期小细胞肺癌的随机对照研究中，VIP 方案的中位生存期9.0 个月，EP 方案7.3 个月，2 年生存率13%对5%，两个方案的差异有小的统计学意义($P=0.03$)，但VIP 方案的骨髓抑制更为严重[29]。将卡铂取代VIP 方案中的顺铂便成了ICE 方案。ICE 方案的特点是有效率高，甚至可高达97%，其中CR 者占53%，广泛期的SCLC 中位生存期12 个月，但骨髓抑制极为严重，几乎100%的病人化疗期间会产生Ⅲ～Ⅳ级的中性粒细胞减少症。因此，ICE 方案被认为是适于体力较好病人的方案[30]。其他的三药方案，如异环磷酰胺＋多柔比星＋VP 16，或异环磷酰胺＋卡铂＋口服 VP-16，或紫杉醇＋顺铂＋VP-16，等均没有超越 EP 或CAV 方案[31]。

基于喜树碱类(camptothecin，CPT)包括伊立替康(irinotecan，CPT 11)和拓扑替康(topotecan，TPT)的方案，已成为目前小细胞肺癌化疗方案研究的热点。这两种药分别和铂类药物的联合，在化疗过的病人，反应率17%～29%；新诊断未治疗过的病人，反应率75%～84%。日本的一项154 例的多中心随机研究显示，伊立替康＋顺铂治疗广泛期小细胞肺癌，总反应率89%，1 年生存率60%，超过了经典的EP 方案(总反应率67%，1 年生存率40%，$P=0.0047$)，骨髓毒性低于EP 方案但有明显的腹泻不良反应[56]。美国东部肿瘤协作组设计了对广泛期小细胞肺癌用EP 方案四周期化疗后，随机分成继续TPT 四周期化疗组和观察组。结果是：TPT 组改善了无进展生存期，但不能延长总生存期和生存质量[32]。

二、非小细胞肺癌

与小细胞肺癌不同,单独的化疗对非小细胞肺癌的治疗作用有限,目前仍非主要的治疗手段,即使是Ⅳ期非小细胞肺癌也是如此。虽然目前的化疗方案可见到肿瘤对治疗的反应,即所谓的完全缓解和部分缓解,但绝大部分患者所表现的仅是部分缓解,只有10%～15%的局部晚期患者、不到5%的Ⅳ期患者可达到临床的完全缓解。

有一个重要的概念需注意的是,肿瘤的明显缓解并不等于生存期的延长。化疗能否延长生存期的看法在肺癌学界仍有分歧。事实上,无论是局部晚期还是已有远处转移的肺癌,临床试验表明化疗对延长生存期作用都很有限。即使那些已证实生存期的延长有统计学意义的临床试验,由于潜在的毒性反应及巨大的费用,故仅延长短短的几周或几个月的生存时间是否有临床意义值得怀疑。晚期肺癌化疗后的生存曲线表现为既无平台亦无尾部的指数型曲线,这提示化疗是无法治愈这些病人的。因此,如果一个新的综合治疗方案仅仅使生存曲线左移,即只有中位生存期延长,但不伴随曲线平台和治愈率的增加,那么不能认为这一新方案是成功的[33]。就目前的情况看,顺铂是大多数对NSCLC有效的联合化疗方案的基础。

但不可否认,随着新的有活性的药物的不断问世及对非小细胞肺癌生物学本质认识的不断深入,非小细胞肺癌的药物治疗也必将发挥着越来越重要的作用,这也是我们越来越专注肺癌药物治疗的重要原因。表13-4列举了常用的非小细胞肺癌化疗方案。

CAP方案是20世纪80年代非小细胞肺癌化疗最有效的方案,其缓解率在15%～25%之间。大量的术后辅助化疗和局部晚期肺癌的放化疗联合治疗的随机对照研究显示,CAP对延长中位生存时间有轻微好处但不能提高1年以上的生存率。以目前的研究来看,CAP方案中三个组成药物中环磷酰胺和多柔比星的单药有效率均低于15%,这可能是该方案未能取得较好疗效的原因。有些研究指出,如果加大多柔比星的剂量,有可能进一步提高缓解率,但多柔比星的心脏毒性限制了这一用法。这一方案价格便宜,因此,在我们这样的发展中国家,CAP方案还是在不少的地方应用。但从其有效率来看,还是属于一个应该淘汰的方案。

随后加拿大国家癌症研究院的研究表明,长春碱或长春地辛联合顺铂的方案与CAP方案比较,有更高的反应率和生存率[34]。美国ECOG比较了当时治疗NSCLC最有效的四个方案:CAMP(环磷酰胺+多柔比星+甲氨蝶呤+丙卡巴肼)、MVP(丝裂霉素C+长春碱+顺铂)、EP(依托泊苷+顺铂)、VP(长春地辛+顺铂)。从有效率看,CAMP17%、MVP 31%、EP 20%、VP25%,毒性以VP方案最大。MVP有最高的反应率(31%)但中位生存时间最短(4.5个月),尽管四个方案的生存时间在统计学上没有意义。ECOG的结论是,PS=2的病人不适于化疗,四个方案中没有一个可作为转移性肺癌的标准治疗方案[35]。尽管如此,MVP方案还是因其高反应率、EP方案则由于毒性不高生存率长而受到重视,成为以后两个颇受欢迎的化疗方案。EP方案更成为ECOG用于筛选NSCLC化疗新方案的参考对照方案。

表 13-4 常用的非小细胞肺癌化疗方案

化疗方案	剂量(mg/m²)	用药时间
CAP		
环磷酰胺	500mg/m²	第1天
多柔比星	50mg/m²	第1天
顺铂	50mg/m²	第1天
MVP		
丝裂霉素C	8～10mg/m²	第1天
长春碱	6mg/m²	第1天
(或长春地辛)	3mg/m²	第1、8天
顺铂	80～120mg/m²	第1天
EP		
VP-16	80～100mg/m²	第1～3天
顺铂	80～100mg/m²	第1天
MIP		
丝裂霉素C	6mg/m²	第1天
异环磷酰胺	3g/m²	第1天
顺铂	50mg/m²	第1天
NP		
长春瑞滨	25mg/m²	第1,8天
顺铂	80～100mg/m²	第1天
TP		
紫杉醇	135mg/(m²·24h)	第1天
顺铂	75mg/m²	第2天
GP		
吉西他滨	1000mg/m²	第1,8天
顺铂	75mg/m²	第1天
DP		
紫杉特尔	75mg/m²	第1天
顺铂	75mg/m²	第1天
TC		
紫杉醇	225mg/(m²·3h)	第1天
卡铂	AUV=6	第1天

异环磷酰胺和长春瑞滨是两个在欧洲颇受欢迎的药物。英国的Cullen 等[36]对MIP 方案进行了一项迄今为止最大宗的随机对照研究,797 例非小细胞肺癌患者随机进入了两项研究。一项为MIP 方案加放疗对单独放疗,入组对象为局部晚期不能手术的NSCLC;一项为 MIP 方案加最好支持治疗对单独的最好支持治疗,入组对象为有远处转移的

NSCLC。对于局限的NSCLC＋MIP方案的中位生存期为11.7个月，单独放疗为9.7个月；对于有远处转移的NSCLC＋MIP方案的中位生存期为6.7个月，单独的支持治疗为4.8个月。两项研究综合分析，MIP方案延长了不能手术非小细胞肺癌患者的生存时间，对生存质量也没有不良影响。这一长达10年的研究，奠定了MIP方案在非小细胞肺癌化疗中的地位。

由长春瑞滨和顺铂组成的NP方案，1994年由法国的Le Chavalier等[37]首先报道了欧洲的多中心随机对照试验，612名病人随机分成单用长春瑞滨组、单用长春地辛组和长春瑞滨＋顺铂联合用药组。结果显示：联合用药组的有效率最高，达30%；中位生存期最长，达9.2个月；但3～4度的骨髓抑制毒性也以联合用药为多，达78.7%。这一研究奠定了NP方案在治疗非小细胞肺癌上的地位，也可说是新一代非小细胞肺癌联合化疗方案研究的开始。目前，NP方案已成为NSCLC化疗的标准方案之一，在欧洲尤其如此。

新一代的肺癌联合化疗方案还包括了紫杉醇、紫杉特尔、吉西他滨三个药物分别和铂类联合而成的双药化疗方案。最有代表性的研究是美国ECOG的E1594临床研究。这一研究方案是迄今为止非小细胞肺癌治疗的最大宗的Ⅲ期临床随机对照研究，主要比较吉西他滨＋顺铂、紫杉特尔＋顺铂、紫杉醇＋卡铂这三个含有第三代肺癌化疗药物的方案和紫杉醇＋顺铂标准方案的疗效和毒性差别，其主要结果见表13-5。这一研究说明，四个方案各有千秋，并没有一个特别优于其他方案的所谓标准方案，而中位生存期的增加，也还不能让人满意[38]。

表13-5　进展期非小细胞肺癌4个方案的治疗结果

方案	例数	反应率(%)	疾病无进展时间(月)	中位生存时间(月)	1年生存率(%)	2年生存率(%)
紫杉醇/顺铂	288	21	3.4	7.8	31	10
吉西他滨/顺铂	288	22	4.2	8.1	36	13
紫杉特尔/顺铂	289	17	3.7	7.4	31	11
紫杉醇/卡铂	290	17	3.1	8.1	34	11
总计	1155	19	3.6	7.9	33	11

第3节　小细胞肺癌的药物治疗

小细胞肺癌可分为局限期和广泛期两个期，虽然两期的小细胞肺癌均以药物治疗为主，但两期的药物治疗策略也有所不同。兹分别述之。

一、局限期小细胞肺癌的药物治疗

复习文献可以发现，小细胞肺癌特别是局限期小细胞肺癌的治疗效果，随着历史的进程也取得了可喜的进步。Janne等研究评估了1972～1992年间局限期小细胞肺癌的生存期变化。结果发现：1972～1981年期间治疗的病人，中位生存期为12个月；而1982～1992年治疗的病人，中位生存期升至17个月。这提示，20年间局限期小细胞肺癌患者中位生存期线性上升了5个月，5年生存率从5.2%提高至12.2%。因此，目前小细胞肺癌的治疗模式

应得到肯定[39]。下述几个方面是局限期小细胞肺癌治疗策略制定时所应考虑的。

1. 联合化疗优于单药化疗

对局限期小细胞肺癌而言，治疗失败的主要表现为远处转移。1973 年，Matthews 等曾有一个经典的研究[40]。19 例所谓的“根治性切除”的局限期SCLC 病人因术后并发症而死亡，对他们的尸解发现，70%的病人实际已有了远处转移病灶，这提示需要有效的全身治疗来处理这种早期就有远处转移的肺癌。对 SCLC 有效率超过 20%的药物不下 16 种，但这些药物单药治疗SCLC 的有效率难以持续超过50%的，而且几乎没有完全缓解的病例，因此，必须采用多种药物联合化疗的方法。有关联合化疗和单药化疗比较的临床随机对照研究虽然不多，但基本肯定了联合化疗优于单药化疗。Lowenbraun 等[41]比较了环磷酰胺(CTX)单药和CAV 三药联合化疗方案的疗效，反应率单药为12%，联合化疗59%($P<0.005$)，中位生存时间18 周对31 周($P=0.01$)。另一个随机对照研究是比较口服的 VP-16 单药和CAV 三药联合化疗方案治疗339 例PS 差的SCLC 病例的[42]，总反应率单药为45%，CAV 方案为51%，中位生存时间4 个月对6 个月，6 个月生存率35%对49%($P=0.03$)。这些研究和一系列的临床 Ⅱ 期研究，均说明对 SCLC，联合化疗要优于单药化疗。近年来，用依托泊苷(VP-16)单药治疗老年小细胞肺癌病人也取得了比较好的有效率和生存期，这提示对身体功能状态差或化疗毒性反应耐受性低的病人，也可以考虑选用单药化疗。但是在通常情况下，联合化疗应该作为小细胞肺癌的标准治疗方法。

20 世纪90 年代SCLC 标准的化疗方案为EP 和CAV，因为EP 方案的骨髓抑制较低，同时多柔比星和放疗的联用毒性更大，因此，如果是放化疗同时进行，优先考虑使用的应是EP 方案。

2. 化疗方案的序贯使用和交替应用

小细胞肺癌对化疗敏感，第一疗程治疗后通常能获得症状改善，在12 周以后肿瘤通常难以进一步缩小。Goldie 和Coldman[43]提出的一个数学模型认为，在癌细胞的化疗中，细胞分裂10^3～10^5 会随机产生一次耐药的突变，肿瘤越小，出现耐药突变的概率就越少。因此，在肿瘤发展的较早阶段尽可能快地使用多个没有交叉抗药的化疗方案，以求最大程度地根治肿瘤，在理论上是较为合理的。而且，为了减少化疗方案毒副作用的叠加作用，两个没有交叉耐药的化疗方案的交替使用可能比序贯更为合理。至少有10 个涉及100 例以上病例的随机对照研究进行了这方面的研究。因为EP 联合化疗作为挽救性方案对CAV 化疗失败的病人能产生疗效，显示EP 与CAV 的交叉抗药性较少，因此，适合用于周期性交替联合化疗。

日本Fukuoka 等[44]的研究结果显示：局限期SCLC 病人EP/CAV 交替化疗与单独EP 或单独CAV 化疗相比，中位生存期延长了5 个月(17 个月对12 个月)，2 年生存率三个方案分别为31%、21%和11%($P<0.02$)；以接受交替化疗病人的生存期最长，次为EP 方案。这一随机对照研究说明，对于小细胞肺癌，两个方案的交替化疗好过单个方案的化疗。

加拿大国立癌症研究所的随机对照研究涉及300 例的局限期小细胞肺癌[45]，比较了

CAV和EP两个方案的交替使用和序贯使用两种模式的区别。结果显示，两个方案交替使用模式的CR率高于序贯模式(52%对40%，$P=0.2$)，但无瘤生存期和总生存期两者间没有差别。其他的随机对照研究也基本重复了这一结果。

总结所发表的文献，大部分的随机对照研究并不能显示两个方案交替化疗模式对局限期SCLC有明显的生存好处，同样也不能明确地证实Goldie和Coldman的假说。另外，交替使用模式应用起来的复杂性也不值得在临床上推广。因此，对于SCLC，在应用模式上所得到的证据，是推荐使用两个方案序贯化疗的模式。

3. 剂量强度、用药方法和后期强化治疗

化疗剂量强度定义为单位时间内给与的药物剂量，通常以每天体表面积用药量[mg/(m²·d)]来表示。不少化疗界人士一直认为，化疗对实体瘤效果不尽如人意，一个重要原因是剂量强度难以达到理想的程度，因此，总是千方百计来提高剂量强度。有关小细胞肺癌化疗的剂量与疗效的关系已有较多的临床随机研究报告。Klasa等[46]的Meta分析，复习了60个意向剂量强度(intended dose intensity)研究，将客观反应率(CR+PR)、完全反应和中位生存时间作为评价剂量强度的指标，其中35个关于局限期SCLC的研究，16个使用的方案为CAV，11个为CAE(加或不加长春酰胺)，8个为EP。结果显示，意向剂量强度和疗效之间的差异没有统计学上的意义。

Arriagada等[47]设计了一个"首周期剂量提升方法对标准方法"的随机对照研究，评价用药剂量强度对局限期SCLC的影响。首周期剂量提升方案为环磷酰胺300mg/m²第1～4天使用，顺铂100 mg/m²第1天；标准方案为环磷酰胺225mg/m²第1～4天，顺铂80mg/m²第1天，两个方案都同时加用同样剂量的多柔比星、VP-16和胸部放疗。结果是首周期剂量提升方案改善了6个月的CR率(67%对54%，$P=0.02$)，趋向于增加了CR的中位持续时间(18个月对12个月，$P=0.06$)，2年无瘤生存率28%对8%($P=0.02$)，严重的粒细胞减少症常见于首周期剂量提升方案。在另外的两项CAV方案的随机研究中，CTX的剂量分别提高20%和56%，ADM的剂量分别提高18%和75%。虽然其中有一项研究显示化疗剂量提高后有效率稍有改善，但是在这两项研究中，接受高剂量CAV化疗病人的缓解期和生存期均没有被延长。另外一项研究显示，90例病人接受EP方案化疗，在最初6周内，EP的剂量增加67%，结果疗效未能提高，但是毒性反应显著加重。在其他非随机临床研究中，CTX、ADM、VP-16或DDP的剂量被提得更高，有的试验还加上自体骨髓移植作为支持措施。但大部分的结果均提示，虽然大剂量化疗有时可提高完全缓解率，但是缓解期和生存期与常规化疗方案相比，没有显著的差异。

关于用药方式，NCCTG(the North Central Cancer Treatment Group)的一项随机对照研究作了很好的探索[48]，其设计方案是将188例局限期小细胞肺癌随机分成四组：第1组为顺铂30mg/m²静脉推注，然后是依托泊苷130mg/m²静脉推注；第2组为依托泊苷130mg/m²静脉推注，然后是顺铂30mg/m²静脉推注；第3组为依托泊苷130mg/m²连续24小时滴注，然后顺铂30mg/m²静脉推注；第4组为依托泊苷130mg/m²连续24小时滴注，然后是顺铂45mg/m²连续24小时静脉滴注。这一研究主要是探索EP方案不同用药顺序和用药方式对疗效的影响，结果第1组的2年生存率和中位生存(42%，20个月)好于第2组(25%，13个月)，但与第3组(33%，17个月)和第4组(34%，20个月)没有统计学上的

差别。这一研究显示，先用顺铂后用依托泊苷静脉推注的用药顺序和用药方法对小细胞肺癌是最有效的方法，同时也提示，用药的先后和持续时间对疗效是有影响的。

小细胞肺癌化疗的另一观点是所谓的后期强化治疗（late intensification），其依据是肿瘤负荷低的时候比肿瘤复发时产生抗药性的机会小，在化疗取得缓解后加强治疗可能取得更好的效果。强化治疗仅用于一般情况好的病人，从已发表的有关后期强化治疗的研究报告看，病人常规化疗后，接受后期强化化疗的人数比例为18%～33%。后期强化化疗的方案有多种多样，包括大剂量单药或大剂量联合化疗加局部放疗或全身放疗。多数病人接受了自体骨髓移植支持治疗，与治疗有关的死亡率为15%～30%。虽然有些经常规化疗后没有获得完全缓解的病人接受后期强化治疗后取得完全缓解，但是缓解期短暂，无病生存患者的比例不高。

上述研究表明，目前的证据还不能明确地说明剂量强度和后期强化治疗可改善局限期小细胞肺癌的生存率和反应率，许多研究还没有足够的权重可决定统计学上的差异。因而，目前的这些研究仍属于临床研究性质，并非是常规使用的方法。

4. 维持化疗和免疫治疗

20 世纪 70 年代对化疗有效的小细胞肺癌，多采用维持化疗的方式，治疗时间经常持续两年。但近期9 个临床随机对照研究，尤其是病例数达100 例以上的大宗研究，尽管涉及的化疗方案众多，但均不能显示出维持化疗能对小细胞肺癌的生存有益[49]。因此，临床上对小细胞肺癌经4～6 个疗程的化疗有效后，不推荐继续维持化疗，这同样可以获得相同的生存率，同时能大大减少化疗的毒性反应。

关于用干扰素维持免疫治疗的问题，有两个随机对照研究否定了免疫治疗对小细胞肺癌的作用[50,51]。Kelly 等将诱导化疗获得缓解的 132 例局限期小细胞肺癌病人，随机分成接受两年的重组α干扰素治疗组和观察组。结果在无进展生存时间（9 个月对10 个月）和中位生存时间上（16 个月对13 个月），两组的差异没有统计学上的意义。64 例病人中有43 例因不能耐受不良反应而中止治疗。另一个随机对照研究方案将100 例小细胞肺癌病人分为6 个月注射γ干扰素治疗组和观察组，结果同样显示干扰素治疗并不能使小细胞肺癌病人获益。这两个随机研究说明，干扰素不能作为小细胞肺癌的维持免疫治疗。

5. 化疗和放疗的结合

对于局限期小细胞肺癌，在化疗的基础上联合应用放射治疗，有望提高局部控制率和长期生存率。大宗病例的临床随机对照研究证实，化疗放疗联合应用，比单独的化疗，能延长中位生存期1 个月，2 年生存率提高6%。

有两个Meta 分析探讨了放射治疗对小细胞肺癌生存的益处。Warde 等[52]的Meta 分析包括了11 个已报道的临床随机对照研究。结果显示：放射治疗能提高局限期小细胞肺癌2 年的绝对生存率5.4%，局部控制率提高25%，但治疗相关的死亡率仅增加1.2%；当化疗加胸部放疗，尤其是当化疗放疗同时应用的时候，骨髓抑制会显著加重，感染并发症的发生率也会增加，甚至对脑转移灶的小范围放疗也会加重同期化疗的骨髓抑制程度。Pignon 等[53]的Meta 分析包括了13 个报道和未报道的临床随机对照研究，病例数达2103 例，结果是再次明确决定了化放疗结合对局限期小细胞肺癌生存的轻度好处。

另一个重要问题是，化放疗该如何结合才为最好？放疗可以用于化疗前，也可用于化疗后，也可在化疗期间进行。如果是在化疗期间进行，既可同步实行，也可交替进行（如一周期的化疗接3周的放疗再完成其他的化疗）。也就是说，化疗和放疗联用有许许多多的方式。目前的研究多集中在放疗的早期介入或晚期介入和化放疗交替模式或序贯模式上。

Gregor 等[54]将335例小细胞肺癌随机分为化放疗交替进行组和序贯治疗组。交替组的方案是每个月的第1天CAE方案化疗，第21～26天放疗，这样重复5个月；序贯组为CAE方案每3周重复连用5周期，然后是4周的放疗总量达50Gy。结果在中位生存期（14对15个月）和2年生存率（26%对23%）上，两组间没有统计学上的差异。

Murray 等[55]将308例局限期小细胞肺癌随机分为放疗的早期介入组和晚期介入组。早期介入组是在第1周期化疗后（第3周）即开始放射治疗；晚期介入组是在最后1个周期的化疗后（第15周）开始放疗。化疗方案为CAV和EP每3周交替进行，放疗总量为40Gy。结果显示，反应率两组间没有差别，但早期介入组的长期效果好，5年生存率20%对11%（$P=0.006$），但毒性（如食管炎等）相对较大。

从以上可信度高的临床研究所得到的证据，推荐对局限期小细胞肺癌应采取化疗加放疗的综合治疗模式，而且以放疗的早期介入和同时放化疗为好。

二、广泛期小细胞肺癌的药物治疗

未经治疗的广泛期小细胞肺癌的中位生存时间是5～12周。如果积极地治疗，中位生存时间可迅猛地提高至7～10个月。无进展时间大约为4～6个月。治疗有反应的病人，反应的中位持续时间为7个月。20世纪80年代SWOG等的三个大型研究，1157例广泛期小细胞肺癌治疗后的1年生存率24%，2年生存率5%，极为少数的病人可生存5年以上。

广泛期小细胞肺癌目前的治疗策略以化疗为主，其化疗用药、联合化疗方案及用药原则与局限期小细胞肺癌的化疗相似，目前常用于治疗广泛期小细胞肺癌的有效联合化疗方案有CAV、CAE、EP、VIP等，这些联合化疗方案的有效率大约60%，中位生存期8～10个月，均低于局限期小细胞肺癌病人。

1. 新化疗药物和化疗方案

上述各种化疗方案疗效差别不大且远期结果令人失望的现状，提示需要新的化疗药物与新的化疗方案。20世纪90年代以来，新的药物如拓扑替康、伊立替康、吉西他滨、紫杉醇、紫杉特尔、长春瑞滨分别进行了临床Ⅰ、Ⅱ期试验，单药的有效率在20%～40%。表13-6列举了部分的研究结果。

2002年，《新英格兰医学杂志》发表了日本的一项针对广泛期小细胞肺癌化疗的随机对照研究[56]，用新的化疗方案IP（伊立替康＋顺铂）与标准的EP方案比较。中期分析显示，新方案的中位生存时间12.8个月，比EP方案的9.4个月整整提高了3个月（$P=0.002$），更令人印象深刻的是，2年生存率是19.5%对5.2%，而且新方案严重的骨髓抑制少于EP方案，但腹泻则以新方案多见。这一结果如果能重复的话，IP方案有可能取代EP方案而成为广泛期SCLC的新的标准化疗方案。

表13-6　治疗广泛期小细胞肺癌的新药物

药物名称	第一线(反应率/%)	第二线(反应率/%)
拓扑替康	39	6～38
伊立替康		47
吉西他滨	27	
紫杉醇	34～53	29
紫杉特尔		20
长春瑞滨	5	13

2. 老年人和行为状态差的病人的化疗

大于65岁的肺癌病人可列为老年肺癌病人，估计所有的肺癌诊断时有一半的病人年龄超过65岁。基于人群的研究发现，有转移的肺癌病人、行为状态(PS) 2的病人大约占20%，PS=3、4的病人大约也占20%。许多内科医生认为，老年肺癌的化疗，潜在的毒性可能超过潜在的好处，因此，对这一特殊的人群不应该给与化疗。Shepherd等[57]回顾性分析了123名年龄大于70岁的小细胞肺癌，其中10%年纪大于80岁，80%有其他的伴随病。整组病人中63%使用联合化疗，16%单独使用放射治疗，20%接受最好的支持疗法。结果是接受最好支持疗法的病人中位生存时间只有1.1个月，单独放疗的7.8个月，接受4个疗程以上化疗的中位生存时间达11个月。当然，这一回顾性研究最大的缺陷是化疗和支持疗法两组间行为状态病例的不均衡，化疗组PS=3、4的病例为34%，而支持治疗组则高达62%，因此，很难真正评价这一研究中化疗对生存的真正影响。

有意义的研究是对老年病人或行为状态差的病人(poor performance status patients)给与口服化疗或静脉化疗的临床随机对照研究。对老年肺癌病人和行为状态差的病人应用最广泛的口服化疗药物是VP-16，但有两个随机研究已证实，对于这些特殊人群，CAV或EV(依托泊苷 + 长春新碱)方案的静脉联合化疗的效果优于VP-16的口服化疗。因此，对于老年和行为状态差的广泛期小细胞肺癌病人，仍应以静脉联合化疗为首选治疗[58,59]。

3. 二线治疗

广泛期小细胞肺癌病人大多数死于疾病进展，但其中部分病人在疾病进展时仍有较好的行为状态，有可能接受继续的治疗。二线化疗是否有效，在很大程度上取决于首次治疗的效果和缓解的持续时间。首次治疗有效和无进展时间至少在3个月的病人，大部分二线治疗也有效。总的来讲，单药二线治疗的有效率为6%～46%，联合化疗有效率为18%～72%，中位生存时间为4～6个月。

1999年发表的一个研究是关于拓扑替康单药化疗和CAV联合化疗用于复发性小细胞肺癌的随机对照研究。两个方案总的反应率(24%对18%)和中位生存时间(5.8个月对5.7个月)相近，但拓扑替康方案的治疗不良反应相对较轻。因此，拓扑替康被美国FDA列为小细胞肺癌的二线治疗方案[60]。

第4节　非小细胞肺癌的药物治疗

化疗在各期非小细胞肺癌的治疗上扮演着不同的角色。在早期的非小细胞肺癌，辅助化疗的作用仍有较大的争议；在局部晚期非小细胞肺癌，化疗应作为多学科综合治疗的一部分进行合理统筹安排应用；对于晚期非小细胞肺癌，化疗可能扮演着最重要的角色。本节将分别论述化疗在各期非小细胞肺癌中的作用。

一、晚期非小细胞肺癌的化疗

有转移的非小细胞肺癌往往呈多部位的转移(metastasis)，最常见的转移部位是骨(33%)，其次为脑(18%)、对侧肺(16%)、胸膜(12%)、肝(9%)、肾上腺(6%)和其他部位(10%)。化疗在这些晚期(Ⅳ期)或不能手术的局部晚期(ⅢB期)非小细胞肺癌的治疗上扮演着重要的作用。大量的文献已证实，化疗能改善晚期和局部晚期非小细胞肺癌病人的生存，改善症状，维持生活质量并有好的效价比。

1. 化疗病人的选择

并不是所有的ⅢB/Ⅳ期非小细胞肺癌病人均适于化学治疗，有一项涉及12 419 例病人的统计表明[61]，行为状态(performance status，PS)是选择肺癌化疗病人最重要的参考指标。PS 0、1 或Karnofsky PS 80～100 的肺癌病人是系统化疗的候选者，PS>2 就不应该给予化疗。PS＝2 的病人是否适于化疗是目前争论的热点，因为这些病人能从化疗中获益较PS 为0 或1 的病人小，但化疗毒性相对较大。目前，有关PS 与化疗的关系的研究主要集中在含铂方案上，顺铂引起的恶心呕吐、肾损害、神经毒性和骨髓抑制是PS>2 的非小细胞肺癌病人化疗限制的主要原因，用卡铂取代顺铂和新一代药物如紫杉醇、紫杉特尔、吉西他滨的应用，因毒性的相对减少而可用于PS＝2 的病人，但是否能真正地改善生存则还没有定论。

其他与化疗预后有关的因素还包括疾病分期、体重减轻、年龄、乳酸脱氢酶和转移部位等。有趣的是，女性病人化疗后的生存要好于男性。

2. 化疗与支持治疗的比较

大部分的Ⅳ期非小细胞肺癌是不可治愈的，因此，这一期肺癌治疗的目的是减轻症状和延长生存时间。由此引发的问题是，既然化疗的毒副作用大又不能治愈病人，那么，是否可不用化疗而采用最好的支持治疗，同样能达到减轻症状和延长生存时间的目的？

1995 年发表的Meta 分析显示[62]，与最好的支持疗法比较，不同的化疗方案或有利或有弊，烷化剂实际上是减少了肺癌患者的生存时间，而含铂方案增加了病人的生存时间(见表13-7)。

新近的更多含铂方案或第三代药物和最好支持疗法的随机对照研究，大多数显示了化疗比支持治疗更能提高生存率，特别是提高1 年生存率，但对超过1 年的生存则影响不大。大概中位生存期能增加2 个月，生存率增加10%。这2 个月的中位生存期意味着有1/3

的病人将获得6个月的生存益处。在化疗药物不断改进、毒副作用逐渐减少和化疗辅助药物如止呕药不断涌现的今天，化疗应推荐成为行为状态好的晚期肺癌病人的标准治疗。

晚期肺癌的化疗除了改善生存之外，还能减轻肺癌引起的器官特异性和非特异性症状。在大量的研究中，症状减轻率超过了客观反应率，这提示在肿瘤缩小还没有达到客观反应的标准之前就能获得减轻甚至消除症状的效果。症状减轻的持续时间为1.5～3.5个月不等，化疗对某些症状如气急、咳嗽、胸痛更为有效，症状减轻的中位持续时间为3～5个月，而纳差、血痰等症状减轻的中位持续时间仅为2～3个月。总体上，25%～50%的病人能取得症状减轻的效果。

表 13-7 化疗与最好支持疗法比较的Meta分析

	烷化剂方案	依托泊苷或长春碱	顺铂方案
病人量	226	186	1190
死亡危害比	1.26	0.87	0.73
95%可信区间	0.96～1.66	0.64～1.20	0.63～0.85
P值	0.095	0.4	<0.0001
对中位生存时间影响	～1个月	+0.5个月	+1.5个月
对1年生存影响	～6%	+4%	+10%

化疗对晚期肺癌病人PS的影响也有不少的研究。Thatcher 等[63]复习了八个临床研究涉及PS<2的770个病人，化疗方案包括了含铂方案和非铂方案。化疗反应率为20%～59%，中位生存时间为5～13个月，大约1/3的病人改善了PS(4%～52%)，1/3的病人PS稳定(30%～67%)，持续时间为4～6个月。

在PS研究的基础上引入了生活质量(quality of life，QOL)的概念，并将QOL作为评价治疗方法的终点指标之一，是近年循证医学在肺癌研究上的重要进步。QOL是一个包括了病人的生理功能、社会、心理、精神状态、疾病相关症状和治疗不良反应等各种因素的综合概念，载体为量表，目前已建立了多种肺癌的QOL量表，较著名的有FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung Cancer)。Cella 等认为QOL基线和QOL的改变可预测晚期肺癌化疗的预后，同时也有助于化疗疗程的决策。最典型的例子是EORTC(European Organization for Reserch and Treatment of Cancer)关于EP (cisplatin/teniposide)方案和TP(cisplatin/paclitaxel)方案的随机对照研究。EP方案的反应率28%，TP为41%，1年生存率两者相近，但QOL以TP方案为好，因此，EORTC根据QOL结果而将TP方案列为晚期肺癌新的化疗标准方案[64]。

化疗与最好支持治疗的效价比的研究也很有意思，表面上看，联合化疗虽能有限地延长生存期，但相应的花费也大得让人无法接受。但Jaakkimainen 等[65]1990年的研究很有意思，也让人感到惊讶。其结果显示，联合化疗的花费是值得的。因为支持治疗的花费更大，病人住院时间实际上比化疗组更长。所以，经济因素不应成为是否接受化疗的主要决定因素。

3. 第二代和第三代化疗方案

20世纪80年代主流的化疗方案，基本是由第二代化疗药物(见前文表13-1)所组成

的，是为非小细胞肺癌的第二代化疗方案。由于这些方案价格相对便宜，目前在我国仍有相当大的市场。因此，用循证医学的观点对其做出恰当的评价就显得相当重要。Lilenbaum 等[66]的Meta 分析显示，第二代联合化疗方案与单药化疗比较，客观反应率增加了差不多2倍，但毒性也随着增加，治疗相关死亡的危险增加了3.6倍。有三个大的临床随机对照研究颇能说明问题。

第一个研究发表于1986年，主要是比较了四个化疗方案——CAMP(CTX、ADR、MTX、PCB)、MVP(MMC、VLB、PDD)、EP(VP-16、PDD)和PV(PDD、VDS)的差别，病例数达486例，反应率17%～31%，以MVP的反应率最高，中位生存时间6个月，四个治疗组之间没有统计学上的差异，1年生存率19%，以MVP方案最低(12%，$P=0.003$)。第二个研究是比较MVP、PV(PDD、VLB)、MVP/CAMP交替、卡铂单药的疗效，病例数达699例，反应率6%～20%，同样以MVP的反应率最高，但以卡铂单药的中位生存时间最好(7个月)，超过了其他方案($P=0.006$)。第三个研究为SWOG所进行，涉及680例病人，化疗方案包括EP、EP加Mg(methylguanzone)、PV、PV/MV(MMC、VLB)交替、FVM(5 FU、VCR、MMC)/CAP交替等五个方案，反应率从10%(FVM/CAP)到33%(EPMg)，但生存率没有差别，中位生存时间5～6个月。

上述20世纪80年代三个大规模的临床Ⅲ期随机对照研究，说明了众多第二代的化疗方案中并没有所谓的标准方案，也说明了第二代化疗方案的反应率并不同生存时间正相关，单药化疗的疗效也许能等同于联合化疗。同时，交替治疗的策略并没有特别的好处。进一步的分析发现，尽管第二代化疗方案中没有对生存特别有利的方案，但EP方案显示有最高的1年生存率(～25%)，在EP和顺铂单药比较的两个随机对照研究中，其中一个也显示联合化疗方案较单药化疗有效($P=0.001$)，因此，EP被列为晚期非小细胞肺癌的标准化疗方案之一[61]。

第三代化疗药物和铂类组成的肺癌化疗方案，成了1990年以来肺癌研究的热点。大量的临床Ⅲ期随机对照研究资料表明，与第二代化疗方案比较，这些由铂类和新的化疗药物分别组成的第三代化疗方案，如吉西他滨+顺铂方案、紫杉醇+卡铂方案、紫杉特尔+顺铂方案和长春瑞滨+顺铂方案等，确实改善了化疗反应率，尽管按目前的观点，反应率并非最重要的终点指标，但毕竟对化疗有反应者生存时间往往较长，症状和生存质量在一定程度上也得到改善。至于这些第三代化疗方案是否能提高生存率，目前的证据互为矛盾，有些研究认为可以，但另外的一些则认为不能。至于第三代化疗方案本身，各方案各有优势，在提高反应率、改善QOL、减少某一方面的毒性上各有长短，并没有一个特别突出优秀的方案(参考表13-5)。

2001年，美国ASCO大会上报告的四个大规模的Ⅲ期临床试验，再一次证实了ECOG1594的研究结论，几个第三代联合化疗方案之间相比，生存率的差异并没有统计学意义[40]。意大利的研究在612例ⅢB期(N_3或胸腔积液)或Ⅳ期的初治患者中比较了顺铂/吉西他滨、卡铂/多西泰素、顺铂/长春瑞滨这三个双药联合化疗方案的疗效，结果是任何一个化疗方案均没有显示优于其他方案的生存优势。

EORTC在480例患者中比较了两种以铂类为基础的双药联合方案与紫杉醇/吉西他滨的非铂类联合化疗方案的疗效。虽然结果提示生存率没有统计学差异，但非铂类联合化疗方案组的生存率有相对较差的趋势。

西班牙的研究比较了顺铂/吉西他滨方案和顺铂三药联合方案(顺铂/吉西他滨/长春瑞滨)或序贯非铂类双药联合化疗方案(先用吉西他滨/长春瑞滨,继以异环磷酰胺/长春瑞滨)的疗效。结果提示这几种化疗方案中没有一个对提高生存率有明显优势,但三药联合方案的毒性较为严重。

The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES)在700例大于70岁的晚期非小细胞肺癌患者中比较了长春瑞滨/吉西他滨联合化疗方案与长春瑞滨或吉西他滨单药方案的疗效。结果是联合化疗方案与单药方案相比并没有提高老年人肺癌的生存率。

另一个多中心研究比较了紫杉特尔/顺铂或紫杉特尔/卡铂与推荐方案长春瑞滨/顺铂的疗效[67]。来自28个国家、139个地区的1220例未接受过治疗的晚期非小细胞肺癌患者参加了试验。结果显示,紫杉特尔/顺铂组与推荐方案长春瑞滨/顺铂组相比,有生存率的优势:两组的中位生存期分别为10.9个月及10.0个月;两组的1年生存率及2年生存率分别为47%、21%及42%、14%($P=0.047$)。而紫杉特尔/卡铂组的中位生存期为9.1个月,1年生存率及2年生存率分别为38%、16%,与推荐方案组相比无统计学差异。虽然由于试验设计的问题,无法在紫杉特尔/顺铂组与紫杉特尔/卡铂组之间直接进行比较,但毫无疑问,这个具有争议性的结果提示顺铂可能较卡铂具有优越性。

正在进行的Ⅲ期临床试验,将继续专注于标准方案的选择,并为未来继续的临床研究选择对照方案。

4. 二线治疗

所谓的二线治疗,指的是对首次化疗期间病情进展或无进展时间少于3个月的病人改用另一个方案进行治疗,这即为二线治疗,这另一个方案即为二线治疗方案。有资料表明,首次治疗失败的病人,仅有18%~27%的病人接受二线治疗。一线用药治疗病情仍恶化的病人,生存期平均为3个月。对这部分病人是否采用二线治疗?到目前为止,现有的有效化疗方案作为二线治疗可改善治疗失败的肺癌病人生存期的观点,还没有得到有力的证据支持或反对。但对状态良好的病人、对一线药物有效而后又长时间脱离治疗的病人,用二线治疗可能有效。紫杉醇类药物,特别是紫杉特尔作为二线用药,对以前用顺铂治疗过的病人仍然有效,但其有效率从18.4%下降到9.4%[68]。一线治疗时用过顺铂比起肿瘤难治的性质对二线治疗的影响更大。表13-8列举了对复发性或难治性非小细胞肺癌,单药作为二线治疗的一些Ⅱ期临床研究结果,从中可看出,目前对二线治疗有效的药物屈指可数。进一步的研究,是进行一些临床随机对照研究来确定有效的二线治疗方案。

在上述Ⅱ期临床研究结果的鼓舞下,相继完成的两个前瞻性临床随机研究,进一步确定了紫杉特尔在非小细胞肺癌二线治疗中的作用和地位。一个是加拿大Shepherd[70]的研究,总共有204例病人入组,随机分为紫杉特尔 100mg/m^2(49例)对最好支持治疗组(51例)和紫杉特尔75mg/m^2(55例)对最好支持治疗组(49例)两个研究方案。结果显示,四组病人中,紫杉特尔 75mg 组的中位生存期最长(7.5个月),1年生存率最好(37%),最大的特点是化疗期间疾病稳定的比率(stable disease = 47%)最高。另一个是美国Fossella 所作的研究[69]。373名病人随机分为三组:紫杉特尔 100mg/m^2 组(125例)、紫杉特尔75mg/m^2 组(125例)、长春瑞滨或异环磷酰胺(isofamide)组(123例)。1年生存率同样以紫杉特

尔75mg组最好，达32%。对铂类耐药的非小细胞肺癌二线治疗能取得如此结果，殊属不易。

表13-8 非小细胞肺癌二线治疗的单药Ⅱ期临床研究[69]

药 物	病例数	总反应率(%)	中位生存时间(月)
紫杉特尔(100mg/m²)	166	15～22	6～11
紫杉醇[140～250mg/(m²·24～96h)]	65	0～14	4
长春瑞滨(20～35mg/m²)	43	0～20	NR
吉西他滨(800～3500mg/m²)	124	0～25	NR
长春地辛	53	13	NR
依托泊苷	24	4	NR
顺铂	95	7	NR

5. 化疗持续时间

晚期非小细胞肺癌化疗的最佳持续时间尚没有明确的定论，化疗的姑息效果如延长生存时间、减轻症状、改善QOL常常被化疗的毒副作用所抵消。最近的许多联合化疗研究，疗程的中位数多在3～4个。中止治疗的可能原因包括了疾病进展、不能耐受的毒性、病变的客观反应达到最大、病人拒绝或死亡。在没有确切的证据之前，许多肺癌研究组织推荐对于晚期非小细胞肺癌，化疗持续时间在4～6个疗程，最好不要超过8个疗程。但对这样的化疗周期，临床一直存在不同的看法，其中最主要的意见是，在非小细胞肺癌化疗取得完全缓解之后，应定期持续地给予小剂量化疗以巩固疗效，化疗周期应是无限制的，除非化疗的毒性变得完全不能接受。

在2001年的ASCO年会上，Socinski等[71]报道了一项多中心随机对照研究，方案设计为一组病人接受4个周期的紫杉醇加卡铂，一组接受同样方案的持续化疗直至病情进展，然后观察两组病人生存期和生活质量的差异。结果显示，延长治疗周期并不能改善生存期，但增加了化疗毒性，化疗的第4周期15%的病人出现2～4度的血液毒性，第8周期这一比率增加到40%，KPS评分低的病人生存时间也短。法国的另一项有585名病人参与的研究也显示，先用MIP方案治疗再用长春瑞滨长时间维持治疗(每周25mg/m²共用6个月)，与不用维持治疗的观察组比较，维持治疗组只见到毒性的增加但没有生存期的改善。

2001年发表的英国Smith等[72]的随机对照研究结果提示，目前晚期非小细胞肺癌的常规MVP方案化疗6个疗程并不比3个疗程更好。这项研究共有308例ⅢB或Ⅳ期非小细胞肺癌患者入组，两种方案的中位生存时间为6个月对7个月，1年生存率为22%对25%($P=0.2$)；症状减轻的中位持续时间两组均为4.5个月、连续的症状控制8%对18%($P=0.4$)；但3疗程方案有意义地减少了病人的疲乏感($P=0.03$)，在一定程度上也减少了恶心和呕吐($P=0.06$)。总的来讲，3疗程MVP和6疗程MVP方案比较，在提高客观缓解率、改善生存期及生活质量等方面的作用不相上下。

在解决了化疗对晚期非小细胞肺癌的作用问题之后，化疗的最佳持续时间成了一个需要认真加以解决的临床热点问题。虽然有越来越多的有利证据支持较少疗程的化疗优

于6个疗程以上的化疗，但问题还没有彻底解决。少疗程好，但究竟少到几个疗程才为最合理？完全缓解后和部分缓解后的持续化疗是否有不同？新一代的化疗药物是否不同于20世纪80年代的化疗方案？等等，都需要认真探讨。

二、Ⅰ、Ⅱ和ⅢA期非小细胞肺癌的术后辅助化疗

可手术的Ⅰ、Ⅱ和ⅢA期非小细胞肺癌术后失败的模型主要是远处转移，因此，期望用属于全身治疗的化疗来控制远处转移率，从而提高长期生存率，是肺癌治疗中的重要思路和策略。问题在于，这种推理和思路在临床上是否可行，这需要大量的临床研究来证实。一般而言，要想辅助化疗有效，联合化疗方案对于晚期患者的缓解率应当达到50%以上，而且其中应有相当比例的患者可以达到完全缓解才行。但是目前最有效的方案的缓解率也只有30%～40%，而且能取得完全缓解的极少。因此，迄今为止，大多数前瞻性的随机辅助化疗试验未能显示生存期的延长，这就不足为奇了。

早期的辅助化疗方案主要以烷化剂为主，这些非铂方案的辅助治疗已证实对生存不但无益而且有害。Meta分析强烈提示，烷化剂的辅助化疗增加了15%的死亡危险，相当于2年生存率减少4%，5年生存率减少5%。因此，对于完全切除的Ⅰ、Ⅱ和ⅢA期非小细胞肺癌，绝对不能使用烷化剂进行术后辅助化疗。

所谓的非小细胞肺癌第二代化疗是指使用含铂方案。含铂方案作为Ⅰ、Ⅱ和ⅢA期非小细胞肺癌的术后辅助化疗，可从两个方面考虑，即将术后的肺癌病人分成淋巴结阴性组和淋巴结阳性组来考察辅助化疗的作用。

1. 淋巴结阴性病人的术后化疗

从1980年到2000年，总共有六组病例数在50例以上的临床随机对照研究涉及了这一问题，病例总数达1407例，其中78%为淋巴结阴性的肺癌病人。术后化疗方案包括了CAP、MVP、CAUft(PDD、ADR、UFT)、MVP/UFT、CVUft(PDD、VDS、UFT)UFT等。结果显示，术后化疗组总的5年生存率64%，单独手术组的5年生存率57%，术后化疗组相对于单手术组在5年生存率上有5.6%的优势，但统计学意义仅处在临界水平(标准误3.0%，$P=0.06$)[73]。

在上述的这六组研究中，以LCSG(Lung Cancer Study Group)的研究设计最为严谨，具有特别重要的意义，由该中心进行的临床试验，所有患者术中均做了仔细的纵隔淋巴结活检，所以，有精确的病理分期，同时也根据统计学要求对研究的样本量进行了规定。LCSG的研究包括了269例完全切除的ⅠB～ⅡA(T_1N_1和T_2N_0)期的肺癌，其中T_2N_0占136例，方案为CAP辅助化疗与单纯手术切除的比较。结果令人失望，术后辅助CAP化疗并未使中位生存期和长期生存期时间有所改善(5年生存率55%对55%)[74]。芬兰肺癌研究组完成的一项类似的研究，对象为没有淋巴结转移的$T_{1\sim3}N_0$非小细胞肺癌，CAP辅助化疗组的5年生存率67%，高于单手术组的56%，但统计学仅有临界意义，其中，T_2N_0患者的效果最明显。但因为这一亚组患者人数太少，所以区别也无统计学意义(72.5%对50.3%，$P=0.5$)[75]。

术后辅助化疗有益且有明确统计学意义的研究是日本Wada有关UFT的随机对照试

验[76]。该研究的病例数达201例，N_0病人占75%。病人术后长期口服UFT一年以上，5年生存率64%对49%（$P=0.02$）。UFT能有这样的疗效确实令人惊讶，因为其同类药5-Fu已被证实对非小细胞肺癌活性甚低。

上述的研究还不能完全回答N_0肺癌病人完全切除术后辅助化疗的价值，因为除了芬兰的研究外，其余的研究还包括了22%的淋巴结阳性病人，因此，研究质量不能保证。目前需要专以淋巴结阴性病人为研究对象的大规模临床研究，才能回答这一问题。

2. 淋巴结阳性病人的术后化疗

包括在1995年BMJ杂志发表的Meta分析中以淋巴结阳性病例为主的临床随机对照研究总共有八组[62]，病例总数达1298例，其中93%为淋巴结阳性的肺癌病例。化疗方案有CAP、EP、PV（PDD、VDS）等，其中有五个研究组两组病人均加上放射治疗。结果显示，术后化疗组总的2年生存率55%，5年生存率37%，手术组的2年生存率46%，5年生存率32%，术后化疗组相对于手术组在2年生存率上有8%的优势，但统计学意义仅处在临界水平（$P=0.06$）[72]。

最近有三篇文献探讨了N_2的ⅢA期非小细胞肺癌完全性切除术后化疗的作用，其中有两篇是发表于2001年的ASCO大会上的。令人遗憾的是，三个研究都得出阴性的结果。

Keller等[77]在《新英格兰医学杂志》发表的研究，488名接受了完全性切除的Ⅱ、ⅢA期非小细胞肺癌病人随机分为术后放疗组和术后化放疗组，研究目的是想确定术后化放疗组在预防局部复发和延长生存上是否优于术后单独的放射治疗。化疗方案为EP方案。结果是：术后单独放疗组的治疗相关死亡率为1.2%，化放疗组为2%；中位生存时间前者为41.9个月，后者为38.3个月；复发和转移两组分别为54%和55%。以上数字显示对于完全切除术后的Ⅱ、ⅢA期非小细胞肺癌病人，术后辅助性化放疗和术后辅助性放疗比较，并不能改变复发的模型，也不能延长生存时间。

德国的研究[78]涉及155名N_2病人，研究方案与上述美国的方案近似，但化疗方案改为顺铂和异环磷酰胺。中期分析发现，中位生存时间为34个月，3年生存率为46%。两组差异没有统计学意义（$P=0.7$）。同样的，术后DDP/IFO化疗并不能改善完全性切除N_2肺癌的生存时间。因此，这项研究提前终止。

日本的研究[79]只是比较单纯手术和术后化疗的差异，119名完全性切除的N_2肺癌病人入组。化疗方案为顺铂＋长春酰胺，化疗组中位生存时间为35.5个月，单独手术组为35.2个月（$P=0.8523$）。3年生存率两组均为49%。结论同样是术后辅助化疗并不能延长完全性切除的ⅢA期N_2非小细胞肺癌病人的生存期。

看来，即使是将术后化疗方案改为由有效率在15%以上的单药来组成，也未能达到提高N_2肺癌生存率的目的。

3. 非小细胞肺癌辅助化疗存在的问题

仔细审视非小细胞肺癌辅助化疗的现状，有三个问题值得深入考虑：

第一，是关于含铂方案的应用问题。1980年以来所报告的大部分辅助化疗方案，以今天的眼光来看，并非是最好的方案，如常用的CAP方案，其中所含的环磷酰胺和多柔比星对非小细胞肺癌的单药有效率比起目前常用的一些药物要低得多，目前该方案已基本不

用。另外，在已发表的大多数随机研究中，铂类的剂量也用得偏低，多数为≤60mg/m^2，而目前常用的剂量是75～120mg/m^2。剂量偏低和方案的相对落后，可能是辅助化疗效果不佳的重要原因之一。只有那些用药达到预期强化剂量50%以上者，无瘤生存期才可能有明显延长。

第二，是术后辅助化疗的依从性问题。在已发表的随机对照研究中，随机进入化疗组的病例，大约有10%从来没有接受过化疗，接近25%的病例化疗的疗程数少于两个疗程，能按计划完成疗程数的仅占60%左右的病例[73]。依从性差导致这些临床随机对照研究很难公正地确定辅助化疗的真正作用。依从性差的原因主要同铂类方案的毒副作用有关。化疗辅助用药的广泛应用，有可能改变依从性差的局面。

第三，是临床研究的样本量问题。样本量过少，有可能把原有意义的结果当成没有意义，目前不少研究出现阴性结果可能与此有关。依据单个医院来进行临床研究，要想得出有说服力的证据，显然难以做到。多中心大规模的临床随机研究，应是肺癌研究的发展方向。

三、ⅢA和ⅢB期非小细胞肺癌的新辅助化疗

ⅢA和ⅢB期非小细胞肺癌被定义为局部晚期的肺癌，实际上这类病人往往已有全身的微小转移，只不过按目前的分期方法尚不能检查出而已。对局部晚期非小细胞肺癌的治疗，过分强调局部治疗或过分强调全身治疗均不妥，治疗策略应是全身和局部并重，合理安排化疗和手术或放疗的使用。

ⅢA和ⅢB期非小细胞肺癌的术前新辅助化疗是目前的研究热点，对于大部分的ⅢA和ⅢB期非小细胞肺癌来讲，其局部病变对于外科切除来讲还是太广泛了。过去对于这类患者多放弃手术而常规采取胸部放疗，虽然有相当比例的患者可见到肿瘤缩小，同时症状减轻，但几乎没有病人可以治愈，5年生存率通常也小于10%，而大多数的Ⅲ期患者最终死于远处转移。这种状况迫使人们考虑化疗的全身作用及其在术前应用的价值，目的是根除那些实际上在就诊时就已存在，但临床上无法发现的小转移灶。从目前非小细胞肺癌的治疗现状来看，如果能够根除微小转移灶，就有可能达到明显增加长期生存时间的目的。理论上，转移灶的肿瘤细胞生长的动力学参数要高于原发灶，因而对化疗药物的敏感性就更高，所以化疗对于这些微小转移灶的治疗可能会更为有效。此外，在肿瘤早期尚未形成耐药性时用药，化疗很有可能成为对付原发肿瘤最有效的方法。局部晚期肺癌的化疗缓解率是转移性肺癌的两倍，这种现象也进一步证实了上述观点。除全身作用之外，化疗达到缓解有可能从技术上使无法切除的肿瘤变为可以切除，如果化疗与放疗同时使用，化疗药可以作为放射增敏剂，对于较小的肿瘤，诱导化疗后紧接着使用放疗可能提高缓解率。化疗后手术可以对诱导化疗的效果提供可靠的病理学证据，并可以指导以后的治疗。从某种意义上来讲，术前化疗可以看做是“体内化疗敏感性试验”，其结果可以指导临床上只对那些术前化疗敏感的病人进行术后化疗。

从20世纪80年代中后期开始，便有一些Ⅱ期临床试验，证实了ⅢA、ⅢB期非小细胞肺癌术前化疗的可行性。这一阶段的术前化疗，采用的化疗方案以MVP、EP和MIP为主，如果术前联合化放疗，则多加上5-Fu作为放射增敏剂。总结1980年到2000年病例数大于

40 例的前瞻性临床Ⅰ期试验，术前化疗多数为两个疗程，少数3个疗程，个别4～6个疗程，放疗剂量都在45Gy以下。术前治疗期间疾病进展发生率约为7%(0%～18%)，影像学上的治疗反应率(CR+PR)平均为65%(46%～87%)，病理完全缓解率为16%(0%～45%)，完全切除率为56%(16%～81%)，总的治疗相关死亡率为7%(2%～15%)，新辅助治疗的死亡率为3%(0%～7%)，手术死亡率为6%(0%～11%)，中位生存时间为19个月(13～25个月)，5年生存率为25%(17%～37%)。最大的收获，在于说明了这一综合治疗模式的安全性和可操作性[80]。

1994 年报道的两个前瞻性随机研究，是可手术的ⅢA期非小细胞肺癌术前化疗的经典之作。Rosell 把 60 例ⅢA期非小细胞肺癌随机分为术前3个疗程的 MIP (mitomycin，ifosfamide，cisplatin) 和单独手术组。两组病人术后都接受放射治疗。术前化疗组的反应率为60%，完全性切除率83%，中位生存时间有意义地优于单独手术组(26个月对8个月)。同样的结果见于MD安德森癌症中心，他们的术前化疗方案是3个疗程的CEP (cyclophosphamide，etoposide，cisplatin)，术后不做放射治疗。术前化疗组的反应率为35%，中位生存时间为64个月，而单独手术组仅有11个月，两者有本质上的差别。

1998 年和1999 年，上述两个研究单位相继发表了进一步的长期随访结果，Roth 等于1998 年对MD安德森癌症中心的研究进行再分析，结果显示：术前化疗组总的3年、5年生存率分别为43%和36%，而单独手术组则只有19%和15%。那么，术前化疗与单独手术治疗比较，在最终因肺癌死亡的比例相似的情况下，对生存率的影响究竟是因为推迟了病人死于肺癌的时间还是增加了无瘤生存时间？通过生物统计学的分析，作者认为，术前化疗改变了可手术的ⅢA期非小细胞肺癌的自然史，因而，可手术的ⅢA期非小细胞肺癌再也不能采用单独的手术治疗的模式了。

Rosell 等对他们的临床随机对照研究进行了7年的随访再评价，术前化疗组中位生存时间22个月，总的3年、5年生存率分别为20%和17%，单独手术组中位生存时间为10个月，总的3年生存率为5%，没有5年生存率(log rank test，$P=0.005$)。这一结果强烈提示，即使是术前的短期化疗，也有益于改变CT上的N_2、但估计仍可手术的ⅢA期非小细胞肺癌的自然史，这一结论基本与Roth等的结论相一致。值得注意的是，这两个研究的肺癌分期是基于86分期的，研究样本中包括了部分的$T_3N_0M_0$病例，这在97分期中已被归属于ⅡB期，因而，这两个研究结果有可能因为包含了部分相对早期的病例而导致生存率的提高。另外，样本量小和其他的组间不平衡因素如混杂了部分的ⅢB期、铂类药物剂量参差不齐等都可能是影响生存率不同的因素。但不管如何，到目前为止，上述两个随机研究仍然是术前化疗能提高ⅢA期非小细胞肺癌术后长期生存率的最有力证据。尤其在经过对这两个研究的综合 Pooled 分析后，结果仍是有利于新辅助化疗更说明问题。

法国 Depierre 的Ⅲ期临床随机研究是一项包括了167例ⅢA期的较大样本量的研究，其结果是术前化疗减少了远处转移($P=0.009$)，但局部复发率一样，对ⅢA期的生存率没有统计学上的影响[81]。法国的研究涉及了Ⅰ、Ⅱ、ⅢA期的病人，分期过于广泛和入组病人缺乏病理分期使这一研究同样存在偏差。

2000 年，在日本举行的第9届世界肺癌会议上，Mattson 等[82]报告了有274例病人入

组的一项国际合作课题，用紫杉特尔作为单药术前化疗，初步结果是出现了改善ⅢA 期非小细胞肺癌生存率的趋向，5 个国家的共同参与使样本的代表性更好。英国的研究提出新辅助化疗可使肺癌病人的分期下调，使原来"不可治愈"转变为可用局部治疗方法明确进行局部治疗，并预计这一模式会进一步在英国广泛应用[83]。

ⅢB 期非小细胞肺癌新辅助治疗是另一个研究热点。但SWOG 8805 是目前为止惟一一项有足够数量病理学分期病例的多中心前瞻性研究。新辅助治疗方案为术前的同步化放疗，放疗为每天一次的常规方法。结果显示：反应率＋稳定率为56%～92%；完全切除率为52%～76%；病理学完全缓解率为16%～27%；手术死亡率为4%～15%；6 年生存率在 $T_4N_{0\sim1}$ 组为 49%，N_2 或 N_3 组为 18%[84]。

有三个研究是关于用术前每天两次放射治疗加两个疗程化疗的同时化放疗方案[85]。具体方案设计为：总的放射治疗剂量42Gy/(28 次 · 4 周)分为两段执行，第一段21Gy/(14 次 · 9d)完成后，休息 10 天以让放射性食管炎恢复，再接着第二段 21Gy/(14 次 · 9d)。化疗方案为顺铂 100mg/m²、长春碱 4mg/m² 第 1 天、第 29 天用，5-Fu 30mg/(kg · d)第 1～3 天、29～31 天连续静脉滴注。术后再给予一个疗程以上的同样化疗方案和总剂量为18Gy/(12 次 · 6d)(每天两次，每次 1.5Gy)的术后放疗。

美国麻省总医院的 Choi 报告了他们的研究结果，完全性切除率 84%，病理学上的肿瘤分期下调见于 67%病人，5 年生存率 37%。其中分期下调到 0 或 Ⅰ 期的 5 年生存率达 60%，分期不变的仅为20%。失败模型局部失败的为25%(5/20)，仅表现为脑转移的30%(6/20)，全身转移的为 55%(11/20)。

Grunenwald 等用同样的治疗程式治疗了30 例ⅢB 期非小细胞肺癌(T_4，18 例；N_3，12 例)而引起关注。诱导治疗期间有5 个病人肿瘤进展，两个病人死亡，1 个并发肺炎。57%(17/30)病人通过胸骨正中切口行双侧纵隔淋巴结清扫而达到完全切除，有 1 例术后死亡(6%)，病理完全缓解率 10%(3/30)。中位随访时间36 个月，中位生存时间15 个月，总的3 年生存率 35%。

第三个研究是 Eberhardt 等人的工作。他们的方案设计为三个周期的 PE 化疗方案(顺铂60mg/m²，第1、7 天和依托泊苷150mg/m²，第3、4、5 天，每3 周重复)，先做3 个周期，第 4 个周期和每天两次放疗方案同步[45Gy/(30 次 · 3 周)]。总共有 94 个病人入组，其中ⅢA(N_2)52 例、ⅢB42 例。完全切除率 53%(50/94)，其中ⅢA 60%、ⅢB 45%。病理完全缓解率ⅢA29%、ⅢB 21%。4 年生存率ⅢA 31%、ⅢB 26%。治疗失败主要为脑转移，发生率 23%(17/75)。

每天两次放疗方案的合理性体现在：① 由于每次给予的剂量(1.5Gy)小于传统的每天一次的剂量(1.8～2.0Gy)，因此，有利于保护迟发反应型的正常组织如肺、结缔组织、心脏、脊髓和神经根；② 每天两次的放化疗由于相互作用的增加而有可能提高肿瘤反应率；③ 由于加速治疗而增加了放射治疗的剂量强度。

鉴于局部晚期非小细胞肺癌术前化疗的效果，目前有些中心正尝试把术前化疗扩展到早期的小细胞肺癌上。

法国 Depierre[82] 报告了迄今为止最大宗的一项多中心随机研究，总共有 373 名符合条件的病人入组，病人被随机分为单独手术组和术前化疗组。化疗方案为：两个疗程的 MIP (mitomycin C 6mg/m²，第 1 天；ifosfamide 1.5g/m²，第 1～3 天；cisplatin 30mg/m²，第

1～3天)，化疗有反应者术后再给予2个疗程，如果是T_3或N_2，也给予术后放射治疗。结果显示，新辅助化疗组的病理完全缓解率为11%，部分缓解率53%，中位生存期为37个月对25.9个月，3年生存率为52%对41%。无瘤生存期术前化疗组有意义，长于单独手术组($P=0.02$)；而远处转移率则低于单独手术组($P=0.01$)。作者特别强调，术前化疗组对肺癌病人的生存期有利，特别是对没有纵隔淋巴结转移的N_{0-1}病人，术前化疗的意义更大。

另一个多中心随机研究来自荷兰的Splinter等的工作[86]。这一研究的特点是入组病人均经过纵隔镜检查排除N_2的ⅠB和Ⅱ期的早期肺癌病人，因此，分期的准确性和可信度均很高。化疗方案是两个疗程的PC(紫杉醇175mg/m^{2}和卡铂AUC=6)或EP(替尼泊苷100mg/m^2，第1～3天；顺铂80mg/m^2)。总共有66个病人入组，31个接受术前化疗，2例CR，12例PR，12例NC，1例PD，还有4例尚没有评价。生存优势体现在对化疗有反应的病人($P=0.04$)。

综上，有关ⅢA、ⅢB期非小细胞肺癌术前化疗的研究，目前有统计学意义的前瞻性随机对照研究还很少，许多问题如病人选择、化疗方案选择、疗程选择、放化疗选择等等还远没有解决，还需做大量的工作。

四、ⅢA、ⅢB期非小细胞肺癌的化放疗

这里所指的ⅢA、ⅢB期非小细胞肺癌，是没有手术指征的T_3、T_4或N_2、N_3非小细胞肺癌。过去常规的治疗方案是单独的胸部放射治疗，自20世纪80年代早期以来，陆陆续续进行了一些Ⅰ、Ⅱ期的临床试验，试图明确联合化疗和胸部放疗是否能够延长局限性NSCLC患者的生存期。化放疗的结合有两种模式：一是所谓的序贯治疗，即先进行化疗，接着放疗；一是所谓的同期治疗，即化疗和放疗同步进行。但在这两种治疗模式中，化疗方案是有所不同的。序贯治疗的化疗方案，与传统的化疗方案基本一样，多为CAP、MVP或VP(VLB或VDS、DDP)等。同时治疗的化疗，多用顺铂单药每天或每周使用，也有用卡铂加依托泊苷或MVP方案的。

总结病例数在100例以上的研究，可以得出一些结论：化放疗和单独放疗比较，并未见到客观反应率有意义的增加，完全反应率化放疗模式和单独放疗模式各为25%左右；非铂方案的化放疗与单独放疗比较并不能改善生存率，而含铂方案序贯化放疗则能改善生存率，5年生存率为13%左右；序贯化放疗有意义地减少了远处转移率，但不能改善局部控制率；每天或每周的同时化放疗与单放疗比较，有意义地改善了局部控制率，提高了生存率，5年生存率为14%左右。放疗加上化疗与单放疗比较，除了血液毒性和恶心呕吐外，并不增加毒性；但同时化放疗模式3～4度的食管炎发生率大约为20%。另外，同时化放疗的模式显示了比序贯治疗模式有更好疗效的趋向，但直接比较两者差别的随机对照研究还太少。第三代药物和放疗新技术相结合的新化放疗方案的单中心临床Ⅰ、Ⅱ期试验，两年生存率为33%～54%，远超过了传统的化放疗模式，相当令人鼓舞，也是需要进一步探讨的问题[86]。

第5节 肺癌的分子靶向治疗

近来颇受关注的表皮生长因子受体家族成员主要有EGFR(c-erb B1/HER1)和Her2(c-erb B2/HER2)两种分子，这两种分子的突变或过度表达在细胞的恶性转化和癌细胞的持续生长上扮演着重要的角色，其存在预示着预后不良和对化疗的抵抗。受体和配体的结合刺激了酪氨酸激酶的活化，从而启动了细胞信号传导途径，诱导细胞增生和血管的发生，抑制细胞凋亡。受体配体结合区和酪氨酸激酶是抑制受体功能的两个可能靶点，针对这些靶点所设计的治疗就称为靶向治疗。研究者将此归类为大分子复合物(如抗表皮生长因子受体单克隆抗体，代表药物为C225或小分子(代表药物为ZDI839)的治疗模式。目前有代表性的靶向治疗药物包括下述几种：

(1) C225 是一种选择性作用于EGFR的单克隆抗体，I期临床试验表明：原来顺铂治疗耐药的患者接受C225再治疗后，肿瘤对治疗敏感上升到24%。目前正在进行的几个Ⅱ期试验，正在探讨以铂类为基础的化疗联合C225治疗不同类型的实体瘤。值得注意的是，C225的毒性相当温和，仅有2%的过敏反应，9%的3级皮肤毒性；5%的患者对治疗药物发生体液免疫应答，但没有毒性作用。

(2) ZDI839 是一种口服的选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，在临床前的研究中已被发现可抑制许多类型肿瘤细胞生长，特别是在非小细胞肺癌患者中与化疗联用增加了疗效。日本的Negoro报告了ZDI839 I期试验的最后结果，23名没有检测过表皮生长因子受体表达/过表达的情况，至少接受过4种大剂量化疗方案的非小细胞型肺癌患者，接受了从每天50mg提升到每天700mg的最大耐受剂量的治疗，病人一般对ZDI839的耐受良好(不良反应1～2级)。有20%以上的非小细胞肺癌病人对ZDI839有确切部分缓解，持续时间从1个月到11个多月不等。

另外，在一个先导试验中，ZDI839与标准化疗药物卡铂和紫杉醇联合用于初治的晚期非小细胞肺癌，结果表明联合疗法是可行的。联合疗法不增强毒性，有68%的病人出现部分临床反应或病情稳定。对于非小细胞肺癌，ZDI839已经进入了一个大规模Ⅲ期临床试验，目前该研究已经完成病例收集工作，预计到2002年将会有初步结果。

(3) OSI-774 另一种口服有活性的选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂，Perez-Soler对56名ⅢB、Ⅳ期NSCLC患者进行OSI-744Ⅱ期临床试验。这些患者均接受过基于铂类的化疗，EGRF阳性的肿瘤细胞超过10%。OSI 744用法为口服，150 mg/d。掌足潮红为最常见的不良反应(50%出现)，32%患者出现腹泻。对于这些接受过一个以上化疗方案治疗的病人而言，OSI-744总有效率为12.3%，所有治疗有效患者均出现皮疹，中位生存期为8.6个月，1年生存率为48%。一项Ⅲ期临床实验正在进行中。

临床前研究显示：C225和ZDI839一样，在许多肿瘤细胞系列中有放射致敏作用。这种结果可能导致细胞周期蛋白D1和E的向下调节，类似于DNA修复的抑制，但明确的作用机制尚不清楚。

(4) 另外两种新的生物学制剂 ISIS3521和Prinomastat

1) ISIS 3521：Yuen报道了ISIS3521的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验结果。ISIS3521是一种反义寡聚核苷酸，为α蛋白激酶C抑制剂。最初的试验为剂量提升试验，12例初治的进展

期NSCLC患者接受卡铂(AUC－6)和紫杉醇(175mg/m²)化疗,在第4天加上ISIS3521的14天连续静脉滴注,剂量逐渐递增。ISIS3521达最高使用剂量[2.0mg/(kg·d)]时未发现剂量限制性毒性。当观察到对非小细胞肺癌的初步疗效时,试验扩大到Ⅱ期临床。最后共有53例患者接受治疗,每21天为一个疗程。结果是1例患者完全缓解,21例患者部分缓解,总有效率为46%。仅9%患者在治疗期将出现疾病进展。总的中位生存期为15.9个月,中位疾病进展时间为6.3个月。最常见的3～4度毒性为中性粒细胞减少(26%～43%),血小板减少(11%～21%),8%患者出现白细胞减少性发热。

2) Prinomastat(AG3340):为另一种很令人注目的生物制剂,它是一种基质金属蛋白酶类(MMPs)抑制剂,在体外的肿瘤模型中具有抗瘤活性。MMPs能分解细胞外基质,在肿瘤细胞外侵和转移中扮演着重要的角色。因此,MMP抑制剂有可能阻止肿瘤生长。

在Ⅲ期临床试验中,686例进展期NSCLC患者接受紫杉醇(200mg/m²)加卡铂(AUC＝6),同时每天两次的AG3340或安慰剂。在总体生存率、1年生存率、无进展生存率或反应率上,两组没有统计学差异。Prinomastat可能有关的不良反应为肌肉骨骼反应,包括关节痛、关节僵硬和肿大。

上述这些药物的相对无毒特性使它们成为联合治疗的理想药物,考虑到靶向治疗作用于细胞周期的多个环节,因此,从理论上,这可能从多治疗途径上取得保持肿瘤持续缓解的可能性。肺癌的靶向治疗,正成为新的研究热点,也正在酝酿着肺癌治疗上新的突破[87]。

(吴一龙)

参 考 文 献

[1] Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol,2001,2:533～543

[2] Vokes EF, Bitran JD, Vogelzang NJ. Chemotherapy for non small cell lung cancer:the continuing challenge. Chest,1991,99:1326～1328

[3] Buccheri G. Chemotherapy and survival in non small cell lung cancer:the old vexata question. Chest,1991,99:1328

[4] Haskell CM. Chemotherapy and survival of patients with non-small cell lung cancer:a contrary view. Chest,1991,99:1325

[5] Bakowski MT, Crouch JD. Chemotherapy of non small cell lung cancer: a reappraisal and a look to the future. Cancer Treat Rev,1983,10:159～172

[6] Joss RA, Cavalli F, Goldhirsch A, et al. New agents in non-small cell lung cancer. Cancer Treat Rev,1984,11:205～236

[7] Kelly K. Future directions for new cytotoxic agents in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer. ASCO Educational Book,2000,357～367

[8] Bunn PA, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. Cancer Res,1998, 5:1087～1100

[9] Donnadieu N, Paesmans M, Sculier JP. Chemotherapy of non small cell lung cancer according to disease extent: a meta analysis of the literature. Lung Cancer,1991,7:243～252

[10] Kreisman H, Ginsberg S, Propert K, et al. Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer: a cancer and leukemia B group study. Cancer Treat Rep,1987,71:1049～1052

[11] Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JD, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed

by combination chemotherapy in stage Ⅳ non-small cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol,1989,17:1602～1613

[12] Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer. Protocol 07861. J Clin Oncol,1990,8:1556～1562

[13] Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage prospective evaluation of a simple formula based on renal function. Clinic Oncol,1989,7(11):1748～1756

[14] Johnson DH. Overview of ifosphamide in small cell and non-small cell lung cancer. Semin Oncol,1990,17(S4):24

[15] Watts TM, Johnson DH, Hainsworth JD,et al. Prolonged administration of oral etoposide in non-small cell lung cancer: a phase Ⅱ trial. J Clin Oncol,1992,10:292～296

[16] Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. J Clin Oncol,1994,12(2):360～367

[17] Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. ELVIS trial: Single agent navelbine as first line treatment in elderly patients with advanced NSCLC: a phase 3 study. Lung Cancer,2000,29(S2):81

[18] Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine＋vinorelbine (GV) yields better survival than vinorelbine (V) alone in elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Final analysis of a Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase 3 trial. Lung Cancer,2000,29(S1):57

[19] Le Chevalier T, Brisgand D, Soria JC, et al. Prognostic analysis of survival in the European randomized trial comparing Navelbine (NVB) vs Navelbine Cisplatin (NVB-P) vs Vindesine Cisplatin (VDS-P) Lung Cancer, 2000,29(S2):82

[20] Georgoulias V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomised multicentre trial. Lancet,2001,357:1478～1484

[21] Ihde DC,Pass HI, Glatstein E. Small cell lung cancer. In:De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology 5th ed Philadelphia:Lippincott-Raven, 1997. 911～949

[22] Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L, et al. Small cell carcinoma of the lung: combined chemotherapy and radiation: a Southwest Oncology Group study. Ann Intern Med,1978,88(2):194～199

[23] Schiller JH. Current standards of care in small cell and non-small cell lung cancer. Oncology,2001,61(S1):3～13

[24] Bunn PA Jr, Greco FA, Einhorn L. Cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide as first-line therapy in the treatment of small cell lung cancer. Semin Oncol,1986,13(S3):45～53

[25] Urban T, Chastang C, Lebas FX, et al. The addition of cisplatin to cyclophosphamide-doxorubicin-etoposide combination chemotherapy in the treatment of patients with small cell lung carcinoma: a randomized study of 457 patients. "Petites Cellules" Group. Cancer,1999,86(11):2238～2245

[26] Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small cell lung cancer. J Clin Oncol,1985,3:1471～1477

[27] Einhorn LH, Crawford J, Birch R, et al. Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small cell lung cancer. J Clin Oncol,1988,6:451～456

[28] Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer:a Hellenic Co-operative Oncology Group study. Ann Oncol, 1994,5:601～607

[29] Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol,1995,13:2594～2599

[30] Smith IE, Perren J, Ashley SE, et al. Carboplatin, etoposide, and ifosfamide as intensive chemotherapy for small cell lung cancer. J Clin Oncol,1990,8:899～905

[31] Murren J, Glatstein E, Pass HI Small cell lung cancer. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA.

Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 983～1018

[32] Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small cell lung cancer: E7593—— a phase Ⅲ trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol, 2001, 19(8): 2114～2122

[33] Shepherd FA, Carney DN. Treatment of non-small cell lung cancer: chemotherapy. In: Hansen HH. Textbook of Lung Cancer. Martin Dunitz Ltd, 2000. 162～185

[34] Rapp E, Pater J, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a report of the Canadian multicenter trial. J Clin Oncol, 1988, 6: 633～641

[35] Ruckdeschel J, Findelstein D, Ettinger D, et al. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1986, 4: 14～22

[36] Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: effects on survival and quality of life. J Clin Oncol, 1999, 17(10): 3188～3194

[37] Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. J Clin Oncol, 1994, 12(2): 360～367

[38] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med, 2002, 346: 92～98

[39] 吴一龙. 肺癌临床研究最新进展. 肿瘤防治研究, 2001, 28(6): 413～417

[40] Mattews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, et al. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. Cancer Chemother Rep, 1973, 4: 63～67

[41] Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, et al. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. Cancer, 1979, 44: 406～413

[42] Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer: a stopped multicenter randomised trial (Medical Research Council Lung Cancer Working Party). Lancet, 1996, 348: 563～566

[43] Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep, 1979, 63: 1727～1733

[44] Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst, 1991, 83: 855～859

[45] Feld R, Evans WK, Coy P, et al. Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non cross-resistant chemotherapy combination in patients with limited small cell carcinoma of the lung. J Clin Oncol, 1987, 5: 1401～1409

[46] Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small cell carcinoma of the lung. J Clin Onco, 1991, 9: 499～508

[47] Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small cell lung cancer. N Engl J Med, 1993, 329: 1848～1852

[48] Maksymiuk AW, Jett JR, Earle JD, et al. Sequencing and schedule effects of cisplatin plus etoposide in small cell lung cancer: results of a North Central Cancer Treatment Group randomized clinical trial. J Clin Oncol, 1994, 12: 70～76

[49] Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, et al. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. Lung Cancer, 1998, 19: 141～151

[50] Kelly K, Crowley JJ, Bunn PA Jr, et al. Role of recombinant interferon alfa 2 maintenance in patients with limited-stage small cell lung cancer responding to concurrent chemoradiation: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol, 1995, 13: 2924～2930

[51] Jett JR, Maksymiuk AW, Su JQ, et al. Phase Ⅲ trial of recombinant interferon gamma in complete responders with small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1994, 12: 2321～2326

[52] Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. J Clin Oncol, 1992, 10: 890～895

[53] Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC. A meta analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. N Eng J Med, 1992, 327: 1618～1624

[54] Gregor A, Drings P, Burghouts P, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited disease patients with small cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol, 1997, 15: 2840～2849

[55] Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1993, 11: 336～344

[56] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. N Engl J Med, 2002, 346: 85～91

[57] Shepherd FA, Amdemichael E, Evans WK, et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. J Am Geriatr Soc, 1994, 42: 64～70

[58] Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Camparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer: a stopped multicenter randomized trial. Lancet, 1996, 348: 563～566

[59] Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced samll cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. J Natl Cancer Inst, 1997, 89: 577～580

[60] von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1999, 17: 658～667

[61] Socinski MA. Chemotherapy for stage Ⅳ non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: an Evidence-based Guide for the Practicing Clinician. 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. 307～325

[62] The Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trial. BMJ, 1995, 311: 899～909

[63] Thatcher N, Anderson H, Betticher DC, et al. Symptomatic benefit from gemcitabine and other chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: change in performance status and tumor-related symptoms. Anticancer Drugs, 1995, 6(S6): 39～48

[64] Giaccone G, Splinter TAW, Debruyne C, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1998, 16: 2133～2141

[65] Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, et al. Counting the costs chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1990, 8: 1301～1309

[66] Lilenbaum RC, Langenberg P, Dickersin K, et al. Single agent versus combination chemotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis of response, toxicity, and survival. Cancer, 1998, 82: 116～126

[67] Rodriguez J, Pawel J, Pluzanska A, et al. A multicenter phase Ⅲ study of docetaxel + cisplatin and docetaxel + carboplatin vs vinorelbine + cisplatin in chemotherapy naive patients with advanced and metastatic non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001, 20: 1252a

[68] Comis RL. Carboplatin in the treatment of non small cell lung cancer: a review. Oncology, 1993, 50 (S2): 37～41

[69] Fossella FV, Rigas J. The use of docetaxel (Taxotere) in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. Semin Oncol, 1999, 26(S11): 9～12

[70] Shepherd F, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol,

2000,18:2095~2103

[71] Socinski MA, Kies M, Schell MJ, et al. Duration of therapy in stage ⅢB/Ⅳ non-small cell lung cancer (NSCLC): a multi-institutional phase Ⅲ trial. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001,20:1232a

[72] Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. J Clin Oncol,2001,19(5):1336~1343

[73] Socinski MA, Detterbeck FC, Rosenman J. Adjuvant therapy of resected non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: an Evidence-based Guide for the Practicing Clinician. 1st ed. W. B. Saunders Company,2001. 207~219

[74] Feld R, Rubenstein L, Thomas PA, et al. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage Ⅰ non-small cell lung cancer (LCSG 801). J Natl Cancer Ins,1993,85:299~306

[75] Niiranen S, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small lung cancer: a randomized study. J Clin Oncol,1992,10:1927~1932

[76] Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, et al. Adjuvant chemotherapy after completely resection in non-small lung cancer. J Clin Oncol,1996,14:1048~1054

[77] Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages Ⅱ and ⅢA non-small cell lung cancer: an intergroup trial (E3590). N Engl J Med,2000,343:1217~1222

[78] Wolf M, Müller HH, Seifart U, et al. Randomised phase Ⅲ trial of adjuvant radiotherapy vs adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in patients with N_2 positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol, 2001,20:1242a

[79] Ichinose Y, Tada H, Koike T, et al. Chemotherapy in patients with completely resected stage ⅢA-N_2 non small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG 9304) trial. Proc Am Soc Clin Oncol,2001,20:a

[80] 吴一龙. 非小细胞肺癌的术前术后综合治疗. 中国肺癌杂志, 2000,3(6):415~418

[81] De Pierre A, Millerron B, Chevret S, et al. French phase Ⅲ trial of preoperative chemotherapy (PCT) in respectable stage Ⅰ (except T_1N_0), Ⅱ, ⅢA non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer,2000,29(S1):91

[82] Mattson K, Ten Valde G, Krofta K, et al. Early results of an international phase Ⅲ study evaluating Taxotere as neo-adjuvant therapy for radically-treatable stage Ⅲ NSCLC. Lung Cancer, 2000,29(S1):90

[83] O'Rourke N, Armour A. Neo-adjuvant chemotherapy in stage Ⅲ NSCLC in the West of Scotland improves the potential for cure. Lung Cancer, 2000,29(S1):107

[84] Albain KS, Pass HI. Induction therapy before surgery for non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2000,29(S2):168~171

[85] Splinter T, Groen H, Smit E, et al. Randomized multicenter phase Ⅲ study of chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in stage Ⅰ and Ⅱ non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer,2000,29(S1):90

[86] Hensing TA, Halle JS, Socinski MA. Chemoradiotherapy for stage ⅢA,B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA. Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: an Evidence-based Guide for the Practicing Clinician. 1st ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company,2001,291~303

[87] 吴一龙. 非小细胞肺癌的治疗. 癌症,2001,20(11):1317~1318

第 14 章　肺癌的基因治疗

肺癌是呼吸道最常见的恶性肿瘤之一，也是人类最常见的恶性肿瘤之一。其发病率呈逐年上升的趋势，至 20 世纪 90 年代已达到 17.54/10 万。死亡率也很高，5 年生存率仅为 13%左右。而由于肺癌确诊时多非早期，因此疗效极差，其中 50%～60%的患者已不能施行手术。在过去的 50 年里，肺癌的疗效提高极为缓慢。虽然小细胞性肺癌由于化疗的进展使生存期明显延长，但是几乎没有彻底治愈的病例；而包括鳞癌、腺癌、大细胞癌等占肺癌 75%的非小细胞性肺癌，则绝大部分对放疗和化疗并不敏感，患者的生存曲线几乎没有变化。因此，临床上迫切需要一种在放疗、化疗和手术切除等传统疗法以外的有效治疗。从 20 世纪 80 年代开始，随着分子遗传学和分子生物学理论、技术的发展，通过修正、补充或抑制细胞的遗传信息而达到肿瘤治疗目的的基因治疗方法逐渐成熟。尽管基因治疗的最初目标原本是针对一些遗传缺陷性疾病，通过转入完整的或正常功能的基因以纠正由于该基因的缺失或该基因产物的缺陷而引起的异常，但很快发现，基因治疗的范围其实远远超出原先的设想。目前已迅速扩展到肿瘤、心血管疾病、传染病、神经及免疫系统疾病。在一些肿瘤细胞内导入某种功能性基因后，可明显抑制肿瘤的进展，在肿瘤治疗方面显示出极好的发展前景。基于这种情况，有人预测基因治疗将在本世纪成为一种新的常规治疗方法。而目前已被各国政府批准进入临床试验的基因治疗方案多达近百种，涉及治疗的疾病包括各种恶性肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、代谢性疾病、遗传性疾病等。由于呼吸道具有大面积的上皮细胞，通过气管、支气管可以直接将外源性基因转入呼吸道上皮，因此，呼吸道也已成为基因治疗的一个重要的靶器官。对于肺癌，至 1994 年 12 月已有 3 个经美国 RAC、NIH 和 FDA 批准的肺癌基因治疗临床试验计划开始执行，且已纯化了几百个基因可用于肺癌的治疗。因此，可以肯定，随着对肺癌发生的分子机制研究的进一步深入和分子生物学技术、基因工程技术的进一步发展，肺癌的基因治疗将会有重大的突破，并可能成为新世纪肺癌治疗的主要手段，为肺癌的根治带来一缕曙光。

肺癌的发生与演进是一个多阶段、多步骤、涉及多种因素的复杂过程，了解其中的相关机制，对于采用何种针对性基因治疗方案是十分必要的。经过多年的研究，目前认为肺癌的发生演进主要与下列的几种因素的异常改变密切相关：分子遗传学方面的异常、细胞因子和受体的异常、细胞表面分子的改变以及多药耐药性表现等。表 14-1 列出的是部分在肺癌组织中常见的相关因素的异常表现。

表 14-1　肺癌相关因素在组织中的异常改变

相关因素	肿瘤类型	异常改变
原癌基因		
c-myc	SCLC,NSCLC	基因扩增/过表达/重排
L-myc	SCLC	基因扩增/表达异常
N-myc	SCLC	基因扩增/过表达/重排
K-ras	NSCLC	基因扩增/突变
c-jun	SCLC,NSCLC	基因扩增/表达异常
c-myb	SCLC	基因扩增/表达异常
c-erb A	SCLC	杂合性缺失
c-erb B2	NSCLC	过表达
c-fms	NSCLC	表达异常
c-src	SCLC	表达异常
c-raf-1	SCLC	杂合性缺失
c-kit	SCLC,NSCLC	表达异常
c-met	SCLC,NSCLC	过表达
bcl-2	SCLC,NSCLC	表达异常/过表达
抑癌基因		
p53	SCLC,NSCLC	杂合性缺失/突变
p16	<10%SCLC,NSCLC	纯合性缺失/杂合性缺失/突变/甲基化
Rb	SCLC,NSCLC	杂合性缺失/突变
APC	SCLC,NSCLC	杂合性缺失
MCC	SCLC,NSCLC	杂合性缺失
SMAD2	<10%SCLC,<10%NSCLC	杂合性缺失/突变
SMAD4	<10%SCLC,<10%NSCLC	杂合性缺失/突变
PTEN	SCLC,<10%NSCLC	纯合性缺失/杂合性缺失/突变
FHIT	SCLC,NSCLC	纯合性缺失/异常剪切(abnormal aplicing)
ppp2R1B	SCLC	杂合性缺失/突变
nm23	NSCLC	杂合性缺失/表达异常
[illegible]		
p53	SCLC,NSCLC	杂合性缺失/突变
bcl-2	NSCLC,SCLC	表达异常/过表达
bcl-X_L	NSCLC	过表达
bax	SCLC,NSCLC	过表达
Fas	NSCLC	过表达/Fas-FasL 失功能
生长因子/受体		
胃泌素释放肽/受体	SCLC	过表达
IGF/IGFR	SCLC	过表达
TGF-α	SCLC,NSCLC	过表达
TGF-β	SCLC,NSCLC	过表达
表皮生长因子/受体	45%NSCLC	过表达
多耐药基因		
MDR-1	50%NSCLC,10%～20%SCLC	过表达
MRP	NSCLC,SCLC	mRNA 表达增高
Topoismerase Ⅱ	NSCLC,SCLC	活性位点的突变、C-末端突变和截短、等位基因 34 外显子部分缺失等
GST-π	NSCLC,SCLC	mRNA 表达增强

第1节　肺癌基因治疗的方案

从表14 1可以看到,肺癌发生发展过程中所涉及的相关因素众多。如何针对这些因素的特点,引入能够纠正或弥补患者缺陷基因的外源性目的基因,成为肺癌基因治疗的关键问题。随着理论和技术的发展,目前已开展的基因治疗方案主要有:抑癌基因治疗、反义癌基因治疗、免疫基因治疗、药物敏感基因治疗、多药耐药基因治疗,以及最近出现的核酶基因治疗等。

一、抑癌基因治疗

抑癌基因治疗方案是针对大部分肺癌组织中存在一个或多个抑癌基因的缺失或突变失活而制定的一种基因补偿(替代)疗法,即用野生型的抑癌基因代替突变失活的抑癌基因。

1. p53基因

p53基因是人类肿瘤中改变频率最高的抑癌基因,且在80%～100%的SCLC和50%～80%的NSCLC中均有异常。p53是一个与细胞DNA损伤有关的转录因子,其失活可导致细胞染色体突变、染色体重排和异常染色体分离的几率增高。p53突变在肺癌癌前病变中即可检出,提示它可能与肺癌的早期发生有关,可能是p53功能丧失加速了细胞的恶性转化过程。在化学致癌物诱发的肺肿瘤中,也常有p53基因G→T突变。正由于对p53基因的研究较深入,而且在肺癌中p53的异常极为常见,所以目前运用野生型p53基因治疗肺癌是一个热点。在体外实验时,通过腺病毒、逆转录病毒、基因枪等方法将野生型p53基因导入p53突变的多个肿瘤细胞系中,发现野生型p53基因恢复表达后,可明显抑制肿瘤细胞的生长,并诱导肿瘤细胞发生凋亡,甚至使肿瘤细胞发生逆转。在体内的一个裸小鼠肺癌模型中,直接注射携带野生型p53基因的逆转录病毒或腺病毒,可抑制p53突变肺癌细胞的生长,1个月后仅有38%的裸鼠成瘤,而对照组成瘤率高达81%[1]。在人体内的I期临床实验证明,将腺病毒p53基因(Ad5CMV-p53)反复注射于非小细胞癌的肿块部位,可以使肿瘤细胞的凋亡增加,即使患者对腺病毒发生免疫反应,但增加剂量一样可起到抗肿瘤的活性[2]。同时研究发现,转入野生型p53基因后,可以增强肿瘤对化疗药物敏感性。体外实验表明,肺鳞癌细胞系NCI-H157和大细胞癌细胞系NCI-H1299在含有腺病毒的野生型p53培养液中处理5天后,细胞对CDDP、5 Fu、CPT 11等化疗药物敏感性增强[3]。而对于无法手术切除的Ⅳ期NSCLC患者,则可以通过纤维支气管镜或CT引导下的经皮穿刺局部注入携带有野生型p53基因的腺病毒载体,发现在联合应用顺铂化疗药品时,肿块明显缩小,在组织中出现较多的凋亡细胞[4]。1993年,美国重组DNA顾问委员会(RAC)就已批准对于传统手术和放、化疗效果不理想,并有肿瘤明显阻塞气道的患者,可采用导入野生型p53基因作为临床治疗方案。该方案由Anderson癌症中心的Roth首先提出,并于1998年报告了应用含野生型p53基因的腺病毒联合使用顺铂,对21例晚期NSCLC患者的I期临床治疗情况,发现治疗后患者肿瘤活检组织中的瘤细胞凋

亡增多[5]。另外，Roth 等还单独采用逆转录病毒转染野生型 p53 对 9 例常规治疗失败肺癌患者进行基因治疗。结果发现，与治疗前组织标本相比，治疗后肿瘤组织中细胞凋亡的发生明显增加，3 例患者肿瘤体积缩小，3 例患者肿瘤组织未扩大，并在治疗 5 个月后未发现载体相关的毒性出现[6]。但基于目前载体使用状况，采用野生型 p53 基因替代治疗还仅局限于原发部位的局灶性肿瘤，对转移性病变尚无办法，并且转移 p53 基因治疗肺癌的一个前提条件是肿瘤细胞必须有 p53 基因的突变或缺失，对 p53 功能正常的肺癌，该方案一般无效。最近，研究又发现了两种在结构和功能上与 p53 相类似的同源物 p73 和 p51（也有人认为是 p40、p63 和 p73L），但是它们在肺癌中的基因改变较少见，是否这两种基因在肺癌的发生演进中有作用以及是否可作为基因治疗的对象，尚需进一步研究证实。

2. Rb 和 p16 基因

除了 p53 基因之外，抑癌基因 Rb 和 p16 在肺癌中的改变也较常见，具有调节细胞周期 G1-S 期转换的功能。研究表明在肺癌中二者常发生异常改变，但在不同类型肺癌中变异的比例有所不同，Rb 在 80%～90%的 SCLC、20%～30%的 NSCLC 中出现杂合性缺失或突变，而 p16 在 60%的 NSCLC 和少于 10%的 SCLC 中杂合性缺失、突变改变，甲基化则在 NSCLC 中较为常见。一些研究表明，在肺癌组织中 p16 和 Rb 基因的失活不一致，有 p16 基因改变时往往在 Rb 呈野生型状态，但其发生的机制及其内在意义目前尚不清楚。应用 Rb 和 p16 基因进行肺癌基因治疗的研究却并不多见。最近有研究者发现 78.4%的原发性肺肿瘤有 Rb 家族的 Rb2/p130 基因突变，将野生型 Rb2/p130 基因通过逆转录病毒转入肺癌细胞系 H23 和裸鼠肺癌模型后，能够明显抑制肿瘤细胞生长，裸鼠成瘤率降低并肿瘤体积缩小，提示 Rb2/p130 可能成为一个肺癌基因治疗的备选者[7]。另外，在具有野生型 Rb 基因的肿瘤细胞系中，通过腺病毒转移入野生型 p16 基因后，肿瘤细胞对 p16 的敏感性增强 7～22 倍，而对于非野生型 Rb 的肿瘤细胞系，其敏感性只增加 3 倍左右，提示 p16 的功能与肿瘤细胞中 Rb 基因甚至 p53 基因的正常与否有密切的关系[8]，其作用并不像 p53 基因那样独立有效。目前对于 Rb 和 p16 相关的肺癌基因治疗还仅限于体外实验阶段，并未形成一个成熟的临床治疗方案。

3. 其他抑癌基因

一些新近发现的抑癌基因也可能与肺癌的发生有关：p15 基因因靠近 p16 的染色体 9p21 区域而常与 p16 共缺失，但研究表明它与 Rb 家族的其他成员 p107、p130 以及其他细胞周期依赖性激酶的抑制物 p18、p19、p21、p27、p57 等基因一样，并非肺癌发生的特异性基因改变。值得注意的是，p16 基因位点由于变更剪切(alternative splicing)所表达的另一种多肽 p19ARF，它可以阻滞 p53 依赖性的细胞周期，但在肺癌中常与 p16 共同缺失，很可能与肺癌的发生有关[9]。但这些新的基因尚处于前期研究之中，尚未见有关应用于治疗肿瘤的报道。

二、反义基因治疗

反义基因治疗方案是针对肺癌组织中有多种基因处于异常活化状态而采取的一种基

因封闭或基因灭活疗法。在治疗过程中引入反义核酸，在转录和翻译水平阻断这些异常的基因表达，并阻断细胞内异常的信号传导，使肿瘤细胞进入正常分化轨道或者引起细胞凋亡。

反义核酸是指能与细胞内某一核酸（正义核酸）序列配对互补的核酸，根据反义核酸的种类不同，反义基因治疗包括反义 DNA 治疗和反义 RNA 治疗。

1. 反义 DNA 治疗

反义 DNA 治疗可通过反义 DNA 短链结构插入细胞内 DNA 的双螺旋，形成三螺旋结构，阻碍 mRNA 的转录，或与异常改变基因的 mRNA 形成 DNA-RNA 复合体，使突变基因的表达受到抑制。

（1）myc 基因　myc 基因是主要的癌基因之一，在大部分肺癌组织中均有 myc 癌基因家族的激活，其形式主要以基因扩增为主，导致基因表达增高，但并非所有 myc 家族的基因扩增都有表达增高，有时也会出现表达增高而无基因扩增，说明 myc 基因除扩增外还有其他激活方式。c-myc 在 SCLC 中的表达增高还可能预示着较差的预后。1995 年，Robinson 等直接将肺 NSCLC 细胞株 A427、SKMES 1 和 A549 在含有 1～10μmol/L 反义 c-myc 基因的培养基中培养，结果反义 c myc 抑制了细胞株 70%以上的 c-myc 蛋白表达。证明反义 c-myc 基因在抑制癌蛋白表达的同时也抑制了肿瘤细胞的增殖，而且，提示细胞对反义基因片段的直接摄入不失为一种可行的肿瘤药物控制方案[10]。同年，Dosaka 等也将 L-myc 基因的反义 DNA 体外导入肺小细胞癌细胞株 NCI H209，发现能够明显抑制恶性细胞的增殖，提示针对 L-myc 基因的反义核酸对抗治疗可能有效[11]。

（2）c-erb B2 基因　c-erb B2 基因在肺癌组织中也常见异常，c-erb B2 基因产物具有酪氨酸激酶活性，30%～60%的 NSCLC 中有此基因的表达增高，但在 SCLC 中较少见，表达增高时细胞存活期较短，并易出现肿瘤浸润和产生抗药性。因此，有研究将 c-erb B2 反义 cDNA 转入肺腺癌细胞株并接种裸鼠后，也发现细胞株表达 c-erb B2 的 RNA 和蛋白质均明显降低，裸鼠成瘤率减少的现象[12]。

除了反义 DNA 的短链与细胞内 DNA 形成三螺旋结构，阻碍 mRNA 的转录的机制外，反义 DNA 也可以通过与异常改变基因的 mRNA 形成 DNA-RNA 复合体，使突变基因的表达受到抑制。最近有研究表明，用人上皮生长因子受体（EGFR）的反义 DNA（1.8kb）转染 NSCLC 的脑转移细胞系 H226Br，反义 DNA 可以中和 EGFR 的 mRNA 并抑制相应蛋白的表达，从而使细胞的恶性增殖率明显降低[13]，提示 EGFR 是 NSCLC 细胞保持恶性细胞表型的主要因素之一，而对抗 EGFR 的基因表达则可能是肺癌治疗的一条有效途径。

除上述两点以外，近来发现还可以利用野生型癌基因的反向插入来控制突变型癌蛋白的表达。1996 年，Alemany 等就将 K ras 的 2kb 片段的原癌基因反向插入由 CMV 启动的腺病毒载体，然后转染带有 K-ras 基因 61 位密码子突变的肺癌细胞株 H460，结果细胞表达 K ras 蛋白的能力较对照细胞株下降了 70%，且抑制了 90%以上的癌细胞克隆形成，但此方法对具有野生型 K ras 基因的 H322 肺癌细胞株无效。这项研究提示野生型癌基因的反向插入可以对抗突变基因的异常蛋白表达，对具有突变型癌基因肿瘤细胞的治疗提出了一个新的途径[14]。尽管目前已对反义 DNA 的研究已逐步深入，但对于反义

DNA 在肺癌的基因治疗研究方面不如反义 RNA 多见、成熟，且大多处于体外细胞系和动物实验阶段，还没有一个可供临床应用的可行性治疗方案。

2. 反义 RNA 治疗

反义 RNA 是通过影响 mRNA 的加工成熟，或直接与 mRNA 结合而抑制癌基因蛋白产物的翻译。反义 RNA 原本就天然存在于人类的各种细胞内，对细胞的生长和分化起重要的调节作用。据此原理，将对肿瘤细胞生长和分化有重要作用的某些基因反向插入表达载体，导入靶细胞即可直接转录生成反义 RNA，当其与相应的目的 mRNA 形成双链时，就可以阻止 mRNA 的翻译过程。由于反义 RNA 在胞浆中发挥作用，不需进入细胞核，技术易行而应用较反义 DNA 广泛且更为成熟。

（1）K-ras 基因　K-ras 原癌基因由于点突变而激活，在 NSCLC 中较常见，且大多数为腺癌，突变多数为 G→T 置换，在化学诱癌动物和有严重吸烟史的肺癌患者肿瘤内也有此突变形式。目前认为是正常细胞发生癌变或促进癌细胞生长的一个重要因素，有 ras 激活的肺癌患者预后通常较差。早在 1991 年，美国 Houston 的 Anderson 癌症中心 Roth 研究小组就已开始利用反义 K-ras 进行体外实验。他们将 K-ras 基因的一个包括外显子 2 和外显子 3 的 2kb 基因片段反向插入表达质粒，用电穿孔法将此重组质粒导入 K-ras 变异的人 NSCLC 细胞株 H460a，结果肺癌细胞内的 K-ras mRNA 的表达几乎完全抑制，其产物 P21 蛋白的合成减少了 95%，细胞生长速率减慢了 3 倍，裸鼠成瘤性也明显降低[15]。但用电穿孔法转移反义 K-ras 表达质粒的不足之处是细胞转染率较低。为了解决这个问题，Roth 小组的 Zhang 等将此 K-ras 基因片段构建于逆转录病毒表达载体上，并在 K-ras 基因前加上 β-actin 启动子，在 psi-2 和 GP+envAm12 包装细胞内反复包装，使病毒滴度达到 9.7×10^{7}pfu/ml，对 H460a 肺癌细胞进行转染，细胞反义 K-ras 高度表达，突变 P21 蛋白明显受到抑制[16]。同时裸鼠体内研究证明，在原位接种 H460a 肺癌细胞几天后，于气管内滴加含有反义 K-ras 基因的逆转录病毒 LNSX，连续 3 天，1 个月后裸鼠成瘤率为 10%～14%，而对照组则高达 90%，而且治疗组移植瘤的体积明显小于对照组移植瘤的体积[17]。基于反义 K-ras 在体外实验中取得的良好效果，美国重组 DNA 顾问委员会（RAC）已经批准反义 K-ras 基因治疗作为人类肺癌的一种局部临床治疗方案，该方案也由 Anderson 癌症中心的 Roth 提出。采用逆转录病毒联合转染反义 K-ras 和野生型 p53 基因治疗 NSCLC 患者，对于传统肺癌治疗无效的或气道阻塞的患者，可以采用这种方案。

（2）其他原癌基因　除了 K-ras 基因以外，一些在肺癌中有高表达的原癌基因，如在 SCLC 中突出的 c-kit 基因（能编码跨膜酪氨酸激酶），以及在癌细胞表面高表达的受体，如胰岛素样生长因子 I 的受体（IGF-ⅠR）等也相继被用于反义基因治疗，利用这些原癌基因和细胞因子的反义核酸进行的肺癌细胞株体外研究以及裸鼠动物实验都证明结果是有效的[18,19]。bcl-2 基因是在肺癌中表达较高的一种癌基因，其中 90%以上的 SCLC 组织中都有 bcl-2 蛋白的过表达。但 bcl-2 同时也是一个调节细胞凋亡的基因，bcl-2 的高表达能够抑制细胞发生凋亡，研究者对这一点似乎比其作为癌基因更为重视。bcl-2 反义 RNA 已经开始在体外治疗肺 NSCLC 细胞株，结果发现反义 bcl-2 RNA 片段能够抑制 bcl-2 蛋白的表达、减少细胞的增殖、弱化细胞的生存能力，并增加了细胞凋亡数量。证明

bcl 2 反义 RNA 具有潜在的肿瘤抑制作用[20]。另外，bcl 2 还有一些功能直至最近才被发现，即 bcl 2 的化疗耐药作用。研究发现 bcl-2 轻度阻止肿瘤细胞凋亡会使化疗剂量加倍，在一些特定的细胞中，bcl 2 几乎能完全阻止糖皮质激素、地塞米松诱导的细胞凋亡。反义 bcl 2 和化疗药物的联合应用可提高肿瘤细胞对药物的敏感性。这一点将在“多耐药基因治疗”中专门讨论。

1998 年，Su 等通过差异 RNA 显示检测出另一种与人类前列腺癌、乳腺癌和小细胞肺癌等多种肿瘤有关的可疑的癌基因 PTI-1(前列腺肿瘤诱导基因 1，prostate tumor inducing gene 1)，该基因的表达使细胞具有恶性肿瘤的表型，并可在无胸腺的裸鼠体内成瘤。通过反义 PTI 1 的表达则抑制了细胞的恶性表型，结果提示，PTI 1 基因不仅对肿瘤的诊断有用，而且可能成为一个多肿瘤基因治疗的有效靶基因[21]。此外，利用人工合成的反义寡聚核苷酸转染肺癌细胞后也具有同样的抑癌作用。尽管目前已发现多种与肺癌相关的癌基因，而且也已经制备出反义的 RNA 或 DNA，但除了 K-ras 基因外，利用其他癌基因进行肺癌的基因治疗尚未形成成熟的临床治疗方案。

由此可见，反义基因治疗具有高特异性及较短的外源性基因片段可封闭较大信息量的突变基因等特点，成为较为理想的、简便的、可应用临床的治疗方法，有很好的应用和开发前景。但是反义基因治疗仍存在一些问题有待解决，如细胞转染效率较低、载体在细胞内存在的时间较短、寡聚脱氧核苷酸易被降解、摄取率较低、非特异性结合等。

三、免疫基因治疗

免疫基因治疗是针对肿瘤细胞的免疫原性弱、逃避机体的免疫监视和免疫杀伤而发展起来的一种新型的肺癌基因治疗方法。肺癌细胞以至大多数肿瘤细胞能够逃避机体免疫杀伤的作用机制目前尚未明确，但其中一点非常重要，即肿瘤细胞的免疫原性很弱，不足以刺激机体的免疫系统对肿瘤细胞产生排斥反应。如果采用某种方法对肿瘤细胞进行细胞因子修饰以促进肿瘤抗原的表达，或将外源性抗原基因标记于肿瘤细胞，都将不同程度地增强肿瘤细胞的免疫原性，从而通过提高机体的免疫系统对肿瘤细胞识别、抑制或杀伤的能力而对肿瘤进行有效治疗。根据这个原理，产生了几种不同的免疫基因治疗方法：①转导细胞因子基因进入肿瘤细胞，增强肿瘤细胞与机体免疫系统之间的相互作用，刺激 T 细胞和 NK 细胞的增殖和活性，增强抗原呈递或吸引免疫效应细胞；②通过导入基因，增强 MHC-Ⅰ类抗原分子的表达或直接导入 MHC Ⅰ类分子基因，从而增强肿瘤细胞的免疫原性；③导入基因，提供共刺激信号，加强 T 细胞增殖；④限制免疫抑制因子的表达；⑤转导基因进入效应细胞，增强效应细胞的肿瘤细胞杀伤能力。

1. 转导细胞因子进入肺癌细胞

该方案又称为细胞因子基因治疗，是将细胞因子基因导入肺癌细胞的基因组中，使其表达，制成所谓“瘤苗”，再将这些“瘤苗”细胞回输到患者体内，通过其聚集在肿瘤局部，持续分泌一定量的细胞因子来激活机体抗肿瘤免疫反应或直接杀伤肺癌细胞。1993 年，Hunt 等用逆转录病毒载体 G1NaSvi4. 25 将 IL 4 基因的 cDNA 转染人 NSCLC 细胞系中，结果表达 IL-4 的转染细胞刺激外周血淋巴细胞增殖的能力，比对照组增强 7. 5 倍而

比未表达 IL-4 的细胞增强了 4.1 倍[22]，提示 IL-4 的表达可能在肺癌的基因治疗中起一定的作用。同年，Porgador 等将 IL 2、IL 6 和 IFN γ 分别或联合导入肺癌的高转移株 D122，结果发现：IL 2 和 IFN-γ 的联合转染使细胞成瘤性消失；联合转染 IL-6 和 IFN-γ 以及单独转染 IL-6 均可使细胞的成瘤性和转移能力下降；但单独转染 IL-2 则对细胞影响不大。进一步的研究发现，IL-2、IL 6 和 IFN γ 的转染细胞接种小鼠后，可增强 $CD8^+$ 的 T 细胞和 NK 细胞的活性，但对 $CD4^+$ 的 T 细胞没有影响，用转染的 D122 细胞作为"瘤苗"治疗肺内的转移病灶时，只有分泌 IFN-γ 的瘤苗才有作用[23]。还有研究发现，Lewis 肺癌细胞系在表达细胞因子的同时，MHC Ⅰ类抗原的表达也成倍地增高。这有利于增强肿瘤细胞的免疫原性，容易被细胞毒性 T 细胞所杀伤。由于细胞因子的优点在于定向性较好和有较强的杀伤力，可能通过 T 细胞在肿瘤局部产生血管漏出综合征（vascular leak syndrome）而聚集在肿瘤细胞周围，杀伤肿瘤细胞并保持较长时间性的免疫记忆，因此应用得较为广泛。除了早期使用的 IL-2、IL-4、IL-6、IL-7 和 IFN-γ 外，近年还有用 IL 1/IL 3、IL-12 和 IL 15 等基因在小鼠体内治疗肺癌，也取得了一定的疗效[24,25]。更有文献报道，IL-15 可能是一个潜在的 NK 细胞诱导因子，在 MHC-Ⅰ抗原阴性的肺癌细胞系 N592 移植肿瘤中聚集 NK 细胞，可能对一些不表达或弱表达 MHC-Ⅰ的肺癌有治疗作用[26]。此外，常用的细胞因子还有 GM-CSF（粒/巨噬细胞集落刺激因子）、TNF（肿瘤坏死因子）等。有人将人的 M-CSF 基因转移入肺癌高转移细胞系 B160F10 中，发现细胞的转移率明显降低，接种裸鼠 8 周后，近 80% 的转染细胞小鼠存活而对照组一个都未能存活。而最近有研究称，在肺癌 Lewis 细胞转染 IL-12 基因比转染 B7 和 GM-CSF 的 cDNA 的效果更好。以上结果表明，细胞因子治疗虽然对肺癌细胞株有一定的效果，但其作用机制还不完全清楚，单一细胞因子治疗似乎作用效果不像预期的那样理想，可能需要联合多种细胞因子甚至联合使用其他基因治疗方法才能取得良好的效果。目前，在诸多细胞因子进行恶性肿瘤基因治疗的一系列动物及肿瘤细胞实验的基础上，近几年已开始逐步过渡到癌症患者的临床应用。1994 年，Miami 大学的 Cassileth 提出以质粒和脂质体混合转染 IL-2 基因，治疗 12 例 SCLC 患者，该方案已获 RAC、NIH 和 FAD 批准，但目前尚未见其结果报道。另已开展的有用 IL 4 基因治疗肺癌和恶性黑色素瘤、GM-CSF 治疗转移性肾癌等，并开始将这些细胞因子直接在原位导入肿瘤细胞的实验，但临床方案的可行性及治疗效果还在观察之中。

2. 抗原物质基因治疗

这种方法就是通过导入基因，增强肿瘤细胞 MHC-Ⅰ类抗原分子的表达或直接导入 MHC Ⅰ类分子基因及其他肿瘤特异性抗原分子基因，从而增强肿瘤细胞的免疫原性。目前已发现在广泛人类肿瘤中都有 MHC-Ⅰ/Ⅱ的丢失。有人认为源自上皮的肿瘤 39%～88% 都有不同程度的 MHC-Ⅰ改变，如完全丢失、半倍体丢失、MHC 局部位点丢失或 MHC 等位丢失等，这也是肿瘤细胞逃避 T 细胞免疫监视的主要机制之一[27]。最近在研究 7 个肺癌细胞系 DNA 分析中也发现，同外周血细胞相比，3 个肺癌细胞株 OU LC A1、OU-LC A2 和 OU-LC AS1 都出现了 MHC 分子的丢失[28]，提示 MHC 抗原分子的异常应作为肺癌的发生和临床治疗方面的一个重要因素来考虑。有关研究早于 1993 年就发现了在肺癌 Lewis 细胞系中 IL-2、IL-6 等细胞因子的表达可增强肿瘤细胞 MHC-Ⅰ抗原分

子表达，但其机制并不清楚。在黑色素瘤细胞株 B16 F10.9 中联合导入 MHC-Ⅰ和 IL-2 基因，则发现可以治疗小鼠的肺部转移灶[29]。Cho 等于 1999 年提出，IL-2、IFN-γ 表达增高和 IL 4 的表达降低由于能够刺激辅助 T 细胞Ⅰ型，从而能增强机体的免疫而抑制B-16 黑色素瘤的生长和肺转移。另外，IFN γ 还能够通过单磷酰脂 A(monophosphoryl lipid A，MPL-A)的激活而上调 B-16 黑色素瘤的 MHC Ⅰ抗原分子表达，而 TNF α 和 IL 1α 则无此功能。提示在众多的细胞因子中，IFN-γ 可能与肿瘤细胞的 MHC Ⅰ分子的表达最为密切，而单磷酰脂 A 有望在肿瘤的免疫基因治疗中起作用[30]。目前，应用 MHC 抗原分子对肺癌基因治疗的研究并不多见，多是以黑色素瘤作为研究对象。仅最近有研究显示来自于 HLA-A24(+)病人的细胞毒性 T 细胞，在体外确实能够溶解导入了 HLA-A24(+)肺腺癌患者 MHC-Ⅰ抗原分子基因的细胞，证明 MHC Ⅰ分子的作用确在肺癌的治疗中十分重要，但目前尚未有用于临床治疗的方案。

除了 MHC 分子以外，一些肺癌细胞的肿瘤特异性抗原也被用来进行相应的研究。如在肺非小细胞肺癌中作为标志抗原之一的癌胚抗原(carcinoembrionic antigen，CEA)，通过腺病毒载体介导其部分基因转染入肺癌细胞，可以单独作用增强肺癌细胞的免疫原性，也可以联合导入单纯疱疹病毒胸苷激酶等药物敏感基因，单独或联合基因治疗以特异性地杀伤肺癌细胞[31]。

3. 协同刺激信号基因治疗

该治疗方案是采用导入协同刺激信号基因的方法，加强 T 细胞增殖，从而有效地杀伤肿瘤细胞。细胞免疫在肿瘤免疫过程中起着十分重要的作用，在这种免疫方式中起主要作用的是 $CD8^+$ 和 $CD4^+$ 的 T 淋巴细胞。$CD8^+$ 和 $CD4^+$ T 细胞由静止发育成为对抗原充分反应的效应细胞目前认为至少需要两个步骤，即：MHC 限制性抗原的识别和协同刺激因子的刺激。T 细胞受体(TCR)识别并与 MHC 限制的Ⅰ类或Ⅱ类小分子肽抗原结合只产生激活 T 细胞的最初刺激，即"第一活化信号"。T 细胞的活化还需要抗原提呈细胞(APC)提供的非多肽性辅助刺激分子，即协同刺激因子与 T 细胞表面的受体(CD28)结合。这些协同刺激分子由一组黏附分子组成，能够促进 APC 细胞与 T 细胞的接触，且具有诱导信号传递的功能，称为"第二活化信号"。在协同刺激因子的作用下，$CD4^+$ 的 T 细胞才能够合成和分泌多种细胞因子。而协同刺激分子中最主要的是 HLA-B7 家族蛋白。假如人体内的效应 T 细胞得不到 B7 家族的协同刺激分子信号，就会发生凋亡或产生耐受，也就不会引发 T 细胞介导的免疫反应，这也是肿瘤细胞为何能够逃避机体免疫的一个重要因素。因此，增强协同刺激信号的表达，可以有效地加强效应性 T 细胞的活化与增殖，增强了对肿瘤细胞的杀伤。

根据这个原理，Nabel GJ 于 1993 年首次将 HLA B7 抗原基因用脂质体包裹后直接注射入无 HLA B7 表达的晚期黑色素瘤患者的瘤体内，治疗 5 例Ⅳ期黑色素瘤。结果显示，注射 3～7 天后，肿瘤结节内的活检组织中可检测到 HLA B7 的 DNA，有 1%～10% 的肿瘤细胞表达 B7 抗原。6 个疗程结束后，5 名患者血和引流淋巴结 T 细胞的杀瘤能力有不同程度增强，其中一名患者不仅注射局部的肿瘤消退，而且左下肺的远处转移瘤灶也完全消失。提示协同刺激因子可以作为一个良好的靶基因用于肿瘤的基因治疗[32]。此后，利用 HLA-B7 基因进行基因治疗的研究渐多，其方法大都采用脂质体包裹 HLA B7 基因

直接行肿瘤内注射，治疗无 HLA-B7 表达的头颈部鳞癌[33]、转移性肾癌[34]和直肠癌的肝转移性病灶[35]。结果均显示 HLA B7 基因治疗具有潜在的抗瘤作用且没有毒副作用，但治疗效果似乎并不十分理想。治疗后仅发现个别病例的肿瘤细胞凋亡数量增加，但肿瘤消退并不明显，尚需对其他肿瘤进行实验或联合使用其他的基因治疗方案。因此，1997 年开始，有研究人员将 B7 与 IL 2 单独或联合导入小鼠的转移性肺癌瘤组织中。结果发现，IL 2 和 B7 的联合激活 CTL 细胞的能力比对照组小鼠高 10 倍，4 周后小鼠的肺转移病灶明显减少，提示 IL 2 和 B7 的联合导入有抗肿瘤的协同作用[36]。但到目前为止，尚未见到 HLA-B7 在肺癌细胞株以及肺癌实体肿瘤内进行实验的报道，肺癌细胞是否不表达或弱表达 B7 家族蛋白尚不清楚，制定 HLA-B7 基因进行肺癌的临床基因治疗方案还不成熟。

4. 免疫抑制因子基因治疗

该基因治疗方案的主要目的是限制免疫抑制因子的表达，增强机体的免疫力，以有效地杀伤肿瘤细胞。目前认为肿瘤细胞之所以能够逃避机体的免疫杀伤，有一个原因就是肿瘤细胞可以分泌抑制效应 T 细胞和抗原提呈细胞（APC）发生免疫反应的肿瘤因子，如 TGF-β 和 IL-10 等。其中，TGF-β 是较为重要的一种免疫抑制因子，它可抑制依赖 IL-2 的 T 淋巴细胞的增生，并可以抑制 T 细胞、巨噬细胞的功能，使巨噬细胞转变为免疫抑制性巨噬细胞，这些异常的巨噬细胞功能紊乱，可分泌大量抑制宿主免疫反应的物质[37]。因此，有效地限制这些抑制机体免疫功能的因子，特别是 TGF-β，将能够增强机体的免疫应答能力，从而有效地杀伤肿瘤细胞。

根据这个原理，目前出现了两种限制 TGF-β 表达的方法，用以进行肿瘤的基因治疗。其一是利用反义 TGF-β 基因，该方法同时也是一种反义基因治疗，通过转染反义 TGF-β 基因抑制免疫抑制因子 TGF β 的产生，因而增强机体的免疫。实验研究表明，在小鼠乳腺癌细胞系 EMT6 中转染反义 TGF-β 基因后，可以抑制肿瘤细胞表达 TGF-β，并降低了细胞系的成瘤性。在表达反义 TGF-β 的瘤细胞中再转染鼠的 INF-γ 基因时，则发现双转染细胞的生长速度变得更为缓慢，在小鼠体内并出现了 $CD8^+$ T 细胞介导的抗肿瘤效应[38]。而更新的研究则显示，当反义 TGF-β 基因转入肿瘤细胞系 MBT-2 后，导致了肿瘤细胞表面 MHC-Ⅰ抗原分子和 Fas 蛋白的表达增强，并出现了细胞毒性 T 细胞抗肿瘤的活性[39]。种种研究结果均提示由细胞因子介导的增强机体抗肿瘤免疫的途径是可行的基因治疗方法。但目前尚未见到采用反义 TGF β 基因治疗肺癌细胞株的研究。另一种限制 TGF β 表达的方法是利用其他免疫因子来抑制 TGF β 的作用，如 IL-7。近年有研究者利用 IL 7 能够刺激 CTL 细胞的活性并能下调 TGF-β 表达的特点，联合 IL-7 基因和单纯疱疹病毒胸苷激酶基因转染肺非小细胞癌细胞，在体内和体外发现肿瘤细胞对化疗药物的敏感性增强，说明联合采用多种基因治疗方案的优越性[40]。

TGF β 除了作为免疫抑制因子发挥作用外，它还是一种能够调节细胞生长的细胞因子。在正常情况下，TGF-β 要与细胞表面的 TGF-β 受体Ⅰ型和Ⅱ型结合，抑制细胞的生长，调控机体的动态平衡。但大量研究显示，肿瘤细胞，包括肺癌细胞，都发现 TGF-β 受体的丢失或失活[41]。由于 TGF-β 不能与肿瘤表面的 TGF β 受体结合，因而不能调节肿瘤细胞的生长，这可能就是为何肿瘤细胞无限制生长的原因之一。因此，诱导或刺激肿瘤细胞

表达 TGF-β 受体可能会抑制肿瘤细胞的生长，但目前尚未见到这方面研究的有关报道。

5. 效应细胞基因治疗

该方法是通过对肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocytes，TIL）进行适当的修饰，然后将表达某种细胞因子的 TIL 回输患者体内，提高人体免疫系统对肿瘤细胞的识别、抑制和杀伤能力。实际上，早于 20 世纪 70 年代开始就有研究用 TIL、LAK（lymphokine-activated killer cells，淋巴因子激活的杀伤细胞）等进行肿瘤的自体淋巴细胞治疗，但治疗的效果不佳，也不稳定。自基因技术发展以后，发现对 TIL 细胞做一定的修饰后，能在很大程度上增强它的杀伤能力。Itoh（1991）从 2 例肺癌患者的胸腔积液中分离出 TIL，然后导入 TNF 基因，体外实验显示表达 TNF 的 TIL 对自体肺癌细胞的杀伤能力增强了 1.6 倍。Rosenberg 等先将肺癌细胞取出，在有 IL 2 的培养条件下筛选 TIL，然后将 IL-2、IL-6 和 IFN-γ、TNF 基因重组至逆转录病毒中，用以转染这些 TIL，再将表达这些基因的 TIL 回输至患者体内，研究结果证明采用逆转录病毒转染细胞安全有效，在细胞水平和动物实验上均获得了较好的疗效，目前正在进行临床实验[42]。有一些在体外细胞和动物实验中均显示的强大抗肿瘤效应的因子，如 TNF 和 Fas，对人体的危害程度较大，如果将这些药物的有效剂量直接对临床患者使用，患者将不能耐受，可能产生严重的肝损伤。因此，有较多的研究者将 TNF 基因导入 TIL，然后把表达 TNF 的 TIL 回输至患者体内，利用 TIL 在肿瘤局部的定位并产生超过正常水平 100 倍的高浓度 TNF，发挥抗肿瘤作用。还有利用淋巴细胞因子联合 TIL 进行实体肿瘤基因治疗的研究，如 1999 年，Cao 等将 IL-2 和 IL-6 基因通过脂质体法转入荷瘤（B16F10 黑色素瘤）小鼠后发现皮下实体肿瘤体积明显减小，同时发现 TIL 表达淋巴细胞功能相关性抗原 1（lymphocyte function-associated antigen-1）、肿瘤细胞表达 MHC-Ⅰ分子的能力增强，NK 细胞和 CTL 细胞的活性明显提高[43]，提示 TIL 与某些细胞因子的联合基因治疗可能比单一手段更为有效。1996 年起，美国已有单位开始执行利用细胞因子转染 TIL 进行晚期肺癌的一期临床治疗计划，将患者的 TIL 在体外转染 IL-2 后注入胸腔，治疗结果提示这是一种安全的临床治疗方法并对治疗癌性胸水有效，但仅有 1 例发现肺部肿块缩小，对实体肿瘤本身的作用尚需进一步观察[44]。此外，近年来还有将细胞因子转染 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 淋巴细胞，以特异性增强某些效应淋巴细胞的功能；也有转染 T 细胞受体的 α 链和 β 链基因。这些研究在体外实验时都表现出潜在的抗肿瘤效应，但尚未达到临床治疗的水平。

利用 TIL 效应细胞基因治疗的方法多样，但也存在某些问题，如 TIL 细胞经过基因修饰后，在肿瘤中的定位能力有所下降，而转入的基因表达量也不十分稳定。特别是当转入一些有明显不良反应的基因，如 TNF 时，TIL 可能在正常器官聚积，可以损伤正常组织，因此，不能不考虑 TIL 基因治疗的效率和安全性问题。可能由于在此方面的争议较大，导致了 1995 年后采用 TNF 等不良反应大的基因修饰 TIL 的研究逐渐减少。

四、多耐药基因治疗

该基因治疗方案是针对肺癌化疗过程中肿瘤细胞表现出抵抗化疗药物的耐药行为，但骨髓造血干细胞因不耐药而对化疗敏感的情况制订的。药物治疗是肺癌术后的主要或

辅助方法，但多数非小细胞癌患者的化疗常因肿瘤细胞耐药而无明显效果，小细胞肺癌开始时对药物敏感，但也很快出现耐药性[45]。肿瘤产生耐药性对于临床治疗肿瘤很不利。因此，研究如何抑制或逆转肿瘤细胞的耐药行为是肺癌治疗的关键。

目前研究表明，肿瘤产生耐药性主要与多耐药基因（multidrug resistance type 1，MDR-1）的表达增高及其蛋白产物 P-糖蛋白（P-glycoprotein，Pgp，P170）增多有关。Pgp 是一个 170kDa 的跨膜糖蛋白，具有 ATP 依赖性的药泵作用，可将进入细胞的化疗药物排出至细胞外，药物不能对肿瘤细胞发挥作用，从而细胞获得耐药性[46]。研究表明，MDR 1基因及其产物在多种肿瘤组织中均高表达，在未经化疗的 NSCLC 中 Pgp 表达率约为 50%，在 SCLC 中约为 10%～20%，但术前化疗过的肺癌则 Pgp 表达率明显增高，可能与化疗药物诱导了 Pgp 表达有关。除了经典的 MDR 1 基因和其产物外，近年来又发现了几种与肿瘤细胞耐药有关的基因和蛋白质：非 Pgp MDR（又称多耐药相关蛋白基因，multidrug resistance-associated protein，MRP）、MRP2～5、非典型 MDR-拓扑异构酶 Ⅱ（topoisomerase Ⅱ）、肺癌耐药相关蛋白（lung resistance-related protein，LRP）、谷胱甘肽 S 转移酶-π（glutathione S-transferases-π，GST-π）等。肺癌组织中多种耐药因子的关系较为复杂，尚需深入研究才能阐明其间内在联系[47]。但一些现象已被研究者所关注：几个耐药的 NSCLC 和 SCLC 细胞株中都有 MRP mRNA 表达的增高，将 MRP mRNA 导入到低 MRP 基因表达的细胞株内可使其产生耐药性。MRP2～5 与 MRP 在结构上相似，但在功能上却有不同，可能是分别抵抗不同的化疗药物[48]。拓扑异构酶 Ⅱ 可导致 DNA 链的不可修复的断裂，几种常用的肺癌化疗药物均可使拓扑异构酶 Ⅱ 水平下降，细胞对药物的敏感性也随之下降。另外，拓扑异构酶 Ⅱ 有时发生基因重排，导致产物功能异常，也会使细胞对药物的敏感性下降。LRP 也被认为与肺癌耐药有关，在 14 个肺癌细胞株中 LRP mRNA 均有表达，且有两株高表达，细胞株表达 LRP mRNA 与细胞对药物顺铂（cisplatin）的敏感性有关，提示 LRP 可能特异性抵抗顺铂[49]。此外，一些具有耐药性的肺癌细胞株，如 A549 肺腺癌细胞株，并不表达 Pgp170，可能通过表达 LRP、MRP 或其他机制而产生耐药[50]。GST-π 是一类具解毒功能的代谢酶，可与损伤细胞的毒物结合达到降低毒性的目的。敏感 SCLC 中 GST-π 基因表达较低，NSCLC 中则较高。在 NSCLC 中 GST-π 的阳性率约 69%，并且 GST-π 阳性病例仅 16%对化疗敏感，远低于 GST-π 阴性病例，提示 GST-π 是肺癌耐药的一个重要危险因素[51]。有统计显示：在肺癌细胞中，如果 Pgp、拓扑异构酶 Ⅱ 和 GST-π 三种因子都未改变，肿瘤细胞耐药性为 40%；如一种改变，耐药性增至 56%；两种改变，增至 90%；若三种都改变，耐药性将为 100%。

1. MDR-1 和 MRP 基因

针对上述多种参与肺癌细胞耐药的因素，也就有了不同的耐药基因治疗方案。应用 MDR 1 的基因治疗研究最为广泛深入，其基本思路是通过反义 MDR-1 的转染抑制肿瘤细胞 Pgp 的表达，提高肿瘤细胞的药物敏感性。多见于白血病的治疗，在美国已进入临床实验阶段。日本关于“MDR 1 基因治疗乳腺癌方案”也得到政府批准[52]。国内高振强等将构建的反义 MDR-1 基因重组于逆病毒载体上，转染耐药的肺腺癌细胞株 GAOK，发现肿瘤细胞对多柔比星（阿霉素）的耐药性下降 55%，对长春新碱下降 52%，对秋水仙碱下降 46%左右。但细胞 Pgp 的表达仍为敏感细胞含量的 4～5 倍。结果虽然有效，但未能完全

抑制 Pgp 表达，提示可能尚有其他耐药因素(如 MRP 基因)的参与。1998 年，研究者将 MDR-1 和 MRP 基因的反义 RNA 联合导入 GAOK 细胞株，结果相当满意：Pgp 表达下降 64%，而 MRP 蛋白下降 93%，对常用化疗药的耐药性均下降 97%以上。说明 MDR-1 和 MRP 基因治疗可以与化疗联合使用以提高疗效[53]。在体外实验中，也有使用抗 Pgp 抗体进行治疗的研究，将单核细胞集落刺激因子基因导入耐药的肺小细胞癌株 H69/VP，联合使用小剂量的抗 Pgp 抗体，可完全治愈 SCID 小鼠的肺癌多发性器官转移病灶，其机制可能是通过抗体依赖的细胞毒作用(ADCC)杀伤肿瘤细胞。由于转移的肺癌细胞大都具耐药性，表达 Pgp，因此，该方案可能对肺癌转移灶的治疗更为有效[54]。

2. DNA 拓扑异构酶

DNA 拓扑异构酶是肿瘤化疗的重要靶酶。根据诱导 DNA 断裂的机制不同，拓扑异构酶可分为两类，拓扑酶Ⅰ和拓扑酶Ⅱ。拓扑酶Ⅰ对生活细胞并非必不可少的，其活性不随细胞生长的不同阶段变化。拓扑酶Ⅱ则为细胞所必需，在对数期和快速生长的肿瘤中活性最高。适当的拓扑酶抑制剂可以导致肿瘤细胞死亡。这是目前肿瘤化疗的又一新趋向。由于拓扑酶Ⅰ在肿瘤组织中的水平比正常组织要高，使得抑制此酶成为有吸引力的抗人类肿瘤目标[55]。拓扑酶Ⅰ的抑制剂可连接于 DNA 上，稳定拓扑酶Ⅰ-DNA 断裂复合物，妨碍拓扑酶Ⅰ介导的单链 DNA 切口的再连接，导致细胞死亡。目前主要抑制物是喜树碱及其衍生物，但有一定的毒副作用，而新型的拓扑酶Ⅰ抑制剂已于临床上应用联合其他药物治疗肺癌，如拓扑替康(topotecan)、伊立替康及 TAS103 等[56]。拓扑酶Ⅱ的抑制剂同样也可以使肿瘤细胞死亡，但其机制较拓扑酶Ⅰ复杂得多。如拓扑酶Ⅰ抑制剂 TAS-103 可以同时稳定拓扑酶Ⅰ和拓扑酶Ⅱ的 DNA 断裂复合物，从而诱发多株耐药的肺癌细胞株 SBC 3/ADM、SBC-3/CDDP 和 H-69/VP 等发生肿瘤凋亡[57]。用拓扑酶Ⅱα 的反义 RNA 和 DNA 聚合酶的反义 RNA 联合转染前列腺癌细胞株 DU-145 和 PC-3，发现肿瘤细胞的生长被抑制达 42%和 55%，提示通过抑制拓扑酶Ⅱ可以杀伤肿瘤细胞[58]。

虽然对拓扑酶Ⅱ基因或功能的抑制对治疗肿瘤有一定的效果，但始终有一个不可回避而又难以解决的问题：拓扑酶Ⅱ的抑制剂可能诱发肿瘤的耐药。自 1995 年，Eijdems 等发现在耐药的肺非小细胞中拓扑酶Ⅱ的数量减少和活性减低后，很多研究都证明了一些常用的化疗药物可使肿瘤细胞内拓扑酶Ⅱ减少而获得耐药性[59]。拓扑酶Ⅱ断裂 DNA 特异性的变化、蛋白的表达水平变化、酶磷酸化水平的改变等都可引起肿瘤细胞产生耐药。迄今为止，拓扑酶Ⅱ及其两个亚单位 α 和 β 在肺癌中的表达情况和预后关系还不清楚，并存在争议。另外，拓扑酶Ⅱ的基因改变：ATP 结合区域附近位点的突变、活性位点的突变、C-末端突变和截短、TOP2A 等位基因 34 外显子部分缺失等也是耐药细胞中拓扑酶Ⅱ含量减少的原因[60]。目前，应用拓扑酶Ⅱ基因治疗肺癌的研究并不多见。1996 年，针对前列腺癌的同一研究表明，拓扑酶Ⅱα 的反义 RNA 对 NSCLC 细胞的生长无明显抑制作用。因此，拓扑酶Ⅱ可能与其他多种因素共同在肺癌的化疗耐药过程中起作用，其机制和应用方案尚需进一步深入探讨。

3. 谷胱甘肽 S 转移酶

谷胱甘肽 S 转移酶(GST)也是近年来才开始关注的一种生理性代谢酶。在一些耐药

的细胞株中发现 GST π 基因表达水平增高。对药物部分敏感的患者血清中 GST π 的水平也明显低于对药物不敏感患者血清中的含量。可能与 GST-π 与细胞毒性药物相结合，减弱了药物对肿瘤细胞的作用。但目前对 GST π 的研究主要集中于体外细胞株观察和肺癌组织中表达，应用 GST π 基因治疗肺癌的研究则不多。国内高振强等曾将 GST-π 反义 RNA 通过逆转录病毒载体导入对多柔比星耐药的人肺腺癌细胞株 GAOK 中，癌细胞 GST π 基因表达受到抑制，下降约 8 倍，GST 总酶活性降低 1.78 倍，对多柔比星的耐药性也下降了约 20%。结果提示通过基因水平 GST π 酶活性可以恢复部分肿瘤细胞的药物敏感性。另外，在蛋白水平对 GST 的抑制也可以逆转肿瘤细胞的耐药性。1997 年，有研究者利用无毒性的谷胱甘肽的衍生物 S-butyl、S-decyl、S-ethyl、S-heptyl、S-hexyl、S-methyl、S-nonyl、S-octyl、S-propyl 和 S-pentyl 等与化疗药物多柔比星共同培养人肺癌细胞株 PC-9 时，发现多柔比星对细胞的毒性作用从 -20% 上升至 55%，提高了 75% 左右。认为这是谷胱甘肽的衍生物抑制了 GST 的活性所致。而这些衍生物中，以 S-decyl、S-octyl 和 S-hexyl 的作用最强[61]。因此，从 GST 的角度出发，可以从基因水平至蛋白水平对 GST 活性进行有效的抑制，逆转肿瘤的耐药性。

而其他一些新近发现的耐药相关因素，如 MRP2～5、LRP 等，目前的研究仅局限于体外实验，还没有利用这些因素进行实验性的肿瘤细胞治疗。

4. p53 和 bcl-2 基因

除了直接与肿瘤细胞耐药有关的因素外，还有一些调控因素也对肿瘤细胞的耐药有影响，如 p53 基因和 bcl-2 基因。研究发现，在 p53 基因突变时，多种肿瘤开始出现对化疗药物的耐药性，这可能就是许多临床研究时发现 p53 基因突变或 p53 蛋白过表达时往往预示较差的预后的原因之一[62]。至于为何 p53 基因的突变会导致肿瘤细胞的耐药性出现，目前还不十分清楚，但有一点多数研究者都同意，即 p53 蛋白在肿瘤组织中的失活可通过诱导上调 MDR-1 基因的表达而使肿瘤细胞具有耐药性[63]。这可能与 MDR-1 上调后 Pgp 过表达，在细胞内聚积，使细胞内毒性药物浓度降低有关。此外，还有证据说明在肺 NSCLC 组织中，突变型 p53 基因的表达不但与 MDR-1 mRNA 的表达，而且和 DNA 拓扑酶 Ⅱα mRAN 的表达都有密切的关系；在结肠癌组织中，异常的 p53 蛋白有与 MRP 蛋白共同表达的趋势[64]。这些结果均说明除了 MDR-1 途径外，突变型 p53 还可以通过非 MDR-1 依赖性途径对肿瘤细胞的耐药产生影响。虽然 p53 基因异常与肿瘤细胞的耐药机制有待于进一步研究，但通过转染野生型 p53 基因提高肺癌细胞对药物的敏感性的工作早已在进行。研究发现对一些耐药肺癌细胞经腺病毒转染野生型 p53 基因后，常用化疗药物对细胞的杀伤作用明显提高[65]。在这里，野生型 p53 基因不但作为一个逆转肿瘤细胞耐药性的治疗因素，同时它也发挥了前文所提到的抑制肿瘤细胞生长的抑癌基因的作用。这既是一种多耐药基因治疗，又是一种抑癌基因治疗。此双重治疗作用使得 p53 基因在肺癌的基因治疗中显得益发重要。

化疗药物杀伤肿瘤细胞的途径之一就是诱导肿瘤细胞凋亡，bcl-2 基因在此诱导过程中就起着重要的细胞凋亡抑制作用。bcl-2 基因与多种肿瘤有关，主要包括：非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、乳腺癌和肺癌等。许多研究者都发现 bcl-2 蛋白水平的高低与肿瘤细胞对化疗或放疗的敏感性和耐药性有关。实验性研究也表明，在肺癌细胞株 A549 中单独或联合

导入bcl-2基因和p21/WAF1基因均使细胞产生耐药性。而目前认为bcl-2使肿瘤细胞产生耐药的主要原因就是抑制由药物诱导的细胞凋亡发生(可能与bcl 2减弱了caspase-3样的蛋白酶活性有关)[66]。bcl 2蛋白水平升高使细胞对毒性药物的耐受的程度根据不同药物和细胞株而定,在一些特定的细胞株中,如人急性淋巴细胞白血病细胞系(ALL),bcl 2几乎能完全阻止糖皮质激素地塞米松诱导的细胞凋亡。而在临床上,bcl-2轻度地阻止肿瘤细胞凋亡会导致化疗药物剂量的加倍。1997年,Ziegler等发现在SCLC中bcl-2蛋白高表达,与化疗耐药有关,并对一些耐药的细胞株测试了13个作用于bcl-2基因不同位点的反义RNA。结果显示,无论反义RNA片段结合于mRNA的翻译区还是终止区,都能有效地减少肿瘤细胞的存活。特别是一个ODN2009的反义片段,其剂量与bcl-2水平降低呈剂量依赖关系,用0.15μmol/L的剂量处理肿瘤细胞株,细胞存活均减少80%以上[67]。1998年,Zangemeister的研究进一步表明,ODN2009联合应用传统化疗药物依托泊苷、多柔比星和顺铂,可明显增强药物对细胞的毒性杀伤作用[68]。在这里,反义bcl-2既作为一个癌基因的反义基因治疗因素,又作为一个抑制细胞耐药的多耐药基因治疗因素起双重作用。因此,联合反义bcl-2多耐药基因治疗、反义基因治疗和常规化疗的协同治疗方案为肺癌的治疗提供了新的策略。

5. 骨髓干细胞耐药

迄今为止,常规药物进行肺癌化疗时尚存在一个难以解决的问题,即化疗药物的不良反应。严重时导致骨髓抑制,往往使患者不能耐受全程化疗造成化疗失败,而遭受化疗冲击的肿瘤细胞随即产生耐药性,这也是为何肺癌患者难以治愈的原因之一。多耐药基因的表达虽然对化疗不利,但也给研究者以启示:是否可以将多耐药基因转移至骨髓造血干细胞,使细胞耐受药物毒性,降低化疗药物对骨髓的毒性作用。这样就可以使用大剂量的药物冲击杀伤肿瘤细胞而不破坏骨髓造血干细胞。这是真正意义上的多耐药基因治疗,而前文所述及的利用反义MDR-1和(或)反义MRP基因治疗肺癌,严格来说,属于反义基因治疗的范畴。从1992年起,就有研究者将MDR 1基因通过腺病毒转入小鼠体内的骨髓细胞中,结果表明,转染的骨髓细胞在毒性化疗药物的冲击下仍然丰富,提示应用这种耐药的骨髓细胞将对人类肿瘤治疗起到重要的作用[69]。此后,不断有研究证实MDR-1基因在保护骨髓造血干细胞方面的作用,特别是在治疗造血系统肿瘤时对骨髓的重建研究更为常见[70]。在美国甚至已开始进行利用MDR 1基因消除化疗骨髓抑制不良反应临床实验方案。除了MDR-1基因外,还可以向造血干细胞中导入二氢叶酸还原酶(DHFR)基因,以使骨髓细胞获得对甲氨蝶呤(MTX)的抗药性[71]。但目前应用多耐药基因导入肺癌患者骨髓细胞,以保护其不受全程化疗药物损伤的研究并不多见。相信在对其他肿瘤治疗研究的基础上,此项多耐药基因治疗肺癌方案最终将得以实现。

五、药物敏感基因治疗

该方案又称为"自杀基因"疗法(suicide gene therapy)。该疗法是指导入细胞的特殊功能基因在肿瘤细胞内表达后,能将原本无毒或低毒的药物转变为细胞毒性产物而杀伤肿瘤细胞。由于这种基因疗法是在肿瘤细胞本身基因表达的基础上进行的,使肿瘤细胞对

原本无毒的药物敏感性激增，形似细胞自杀。这类被导入的特殊功能的"自杀基因"即药物敏感基因，称之为前药转换酶基因，而原本无毒或低毒的药物则称之为前药(pro-drug)。目前对前药转换酶基因/前药系统对肿瘤细胞杀伤作用的研究较为深入，认为药物敏感基因在肿瘤细胞内表达后，细胞对前药的敏感性大大提高，并可以通过明显的旁观者效应(bystander effect)杀伤肿瘤细胞，即转化后的前药不但能杀伤转染细胞，而且能够杀死邻近未转染的肿瘤细胞[72]。这一肿瘤杀伤机制可能与缝隙连接细胞内信号传递(gap junctional intercellular communication，GJIC)有关。此外，自杀基因/前药系统的表达同时能增加机体对肿瘤细胞的免疫反应。应用自杀基因/前药系统进行人体肿瘤治疗已相当广泛，一些国家已开始用此系统对小儿脑胶质瘤等实体肿瘤进行临床治疗[73]。药物敏感基因有多种，但目前研究最多且与肿瘤基因治疗关系最密切的是 HSV-TK 基因(herpes simplex virus thymidine kinase，单纯疱疹病毒胸苷激酶基因)和 CD 基因(cytosine deaminase，胞嘧啶脱氨酶基因)。HSV-TK 基因的前药是 GCV(ganciclovir，环核苷丙氧鸟苷)，无毒性的 GCV 在 TK 作用下磷酸化，成为活性 GCV。CD 基因的前药是 5-Fc(5-fluorocytosine，5-氟胞嘧啶)，转化后成为有细胞毒性和抗代谢活性的 5-Fu(5-fluorouracil，5-氟尿嘧啶)。HSV-TK 基因和 CD 基因在肿瘤细胞内表达后可分别将 GCV 和 5-Fc 转化成细胞毒性药物，从而特异性地杀伤肿瘤细胞。

从 1994 年开始，就有研究者应用 HSV-TK/GCV 系统进行肺癌细胞株的体外治疗研究，Smith 等利用在呼吸道上皮广泛表达的 SPA 蛋白(表面蛋白)基因 5′端 2.75kb 片段和 SV40 启动子构建 HSV-TK 表达载体，转染 SPA 表达的 NSCLC 细胞株 H441 和非 SPA 表达的细胞株 A549。结果发现，由 SPA 启动子调控的 HSV-TK 仅在 H441 细胞株表达，而 SV40 启动子调控的 HSV-TK 则在两株细胞内都可表达。研究提示，由 SPA 启动子调控的 HSV-TK 系统可以用于 NSCLC 的基因治疗[74]。但研究同时也提出一个问题：由于 SPA 是广泛表达于呼吸道上皮的正常标志，因此该载体也将表达于正常细胞，转化后的 GCV 将在杀伤肿瘤细胞的同时杀伤正常细胞。这是 HSV-TK/GCV 系统的一点不足之处。因此，如何提高对肿瘤细胞特异性的杀伤作用，才是药物敏感基因治疗肺癌的关键。

为了解决这一问题，研究者一直在寻找更特异性的肺癌标志物，以期更加特异地杀伤肿瘤细胞。癌胚抗原(CEA)就是肿瘤特异性标志物之一，它在肺腺癌、大肠癌等组织中表达，而于正常组织中不表达。Osaki 等 1994 年就通过 445 个核苷酸的 CEA 基因上游片段调控 HSV-TK 系统转染肺癌细胞株 A549，结果在 0.57μmol/L GCV 的浓度下就有 50% 的 A549 细胞生长受抑制，与不表达 CEA 的对照肿瘤株形成显著差异。提示 CEA 启动子介导的 HSV-TK 系统对表达 CEA 的肺腺癌具有特异性杀伤作用[75]。而胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide，GRP)可能是 SCLC 的一个特异性的标志蛋白，在利用 GRP 启动子调控的 HSV-TK/GCV 系统的研究中，也发现对 SCLC 有特异性的杀伤作用[76]。另外，自杀基因治疗和其他基因疗法的联合应用可能有更佳的协同效应。实验研究表明，通过腺病毒联合转染 HSV-TK 和细胞因子 IL-2 基因，对鼠肺癌转移灶有明显的杀伤作用[77]。腺病毒联合转染 HSV-TK 基因和 CD 基因以增强杀伤肿瘤细胞，已有报道。

但 GCV 在对肿瘤进行杀伤时也会杀伤骨髓造血干细胞，严重时造成骨髓的抑制。这是自杀基因治疗肺癌的又一不足之处。最近有研究者发现了一种新的鸟苷类似物 A5021

[1'S,2'R 9{[1',2'-bis(hydroxymethyl)cycloprop 1' yl]methyl}guanine],磷酸化的A5021同样可以杀伤HSV-TK转染的肿瘤细胞,也可以通过"旁观者效应"杀伤邻近肿瘤细胞,但却没有GCV的骨髓抑制作用。该结果提示,A5021具有HSV TK系统的肿瘤杀伤作用,但要比传统的GCV更安全[78]。

药物敏感基因治疗有一定的优越性,即能够特异性地杀伤肿瘤细胞,而正常细胞不受损伤。但其作用的基础是必须保证自杀基因/前药系统特异性地转染肿瘤细胞,而正常细胞不被转染,或虽被转染但不能表达自杀基因。这就需要寻找肿瘤特异性的标志物,在标志物基因的调控下,自杀基因才能特异性地在肿瘤细胞内表达,通过转化前药而杀伤肿瘤。此外,药物敏感基因的另一优点是具有肿瘤杀伤的"旁观者效应",这样就不需要转染所有的肿瘤细胞,这对于实际应用此疗法治疗肺癌是十分重要的。虽然目前对自杀基因/前药系统研究得较深入,但多为体外细胞株和动物实验,还未有可用于临床治疗肺癌的方案出台。但相信在众多研究的基础上,药物敏感基因治疗将是未来肺癌基因治疗的主要手段之一。

六、核酶基因治疗

核酶(ribozyme)在人类疾病基因治疗中的应用是近几年才发展起来的基因治疗新技术。核酶是20世纪80年代后期由美国学者Ceth T发现的[79]。它是一种具有核酸内切酶活性的RNA分子,可以特异性地识别RNA序列中的GUX(X为A、C、U任何一种)结构,并特异性地切割靶RNA。目前,随着基因工程研究的深入,已发现了六种核酶类型:I类内含子、RNAaseP、锤头状核酶、发夹状核酶、丁型肝炎核酶和VS核酶。从结构上则分为两大类:锤头状核酶和发夹状核酶。锤头状核酶长约30个核苷酸,发夹状核酶则至少需要50个核苷酸才能具有切割活性。核酶的特异性序列通过互补碱基识别并结合特异性靶RNA,对其进行切割分解靶RNA,因其高效、高特异性、不良反应少而被誉为"分子剪刀"。

近年来,研究者利用核酶可以特异性切割靶RNA序列的特点,设计适合的核酶以阻断特定基因的表达,对艾滋病、肿瘤、白血病、肝炎、移植排斥反应进行了大量的研究。结果表明,核酶技术作为基因治疗的新方法具有显著的优越性,临床实用前景十分广阔。针对肺癌组织中p53基因突变较为常见的特点,1995年,美国休斯顿Anderson癌症中心的Roth小组设计了抗p53 mRNA的锤头状核酶(Rz5a),用逆转录病毒转染肺癌细胞株H226Br,结果发现,Rz5a可以特异性地切割p53前mRNA,减少了突变型p53基因mRNA转录水平,并明显抑制了肿瘤细胞的生长[80]。多耐药基因MDR 1及其产物Pgp在肺癌组织中也有高表达,是导致肺癌细胞耐药的主要原因之一。因此,1995年Eijdems等设计了以抗MDR-1 mRNA的锤头状核酶,转染人NSCLC细胞株SW-1573后,发现Pgp表达下降,细胞对化疗药物的敏感性增强[81]。另外,应用核酶技术治疗人体其他肿瘤的研究也很广泛。为了增强核酶对肿瘤细胞杀伤的特异性,在结肠癌治疗中特别引入了CEA的启动子作为抗MDR 1核酶表达的调控因子,结果显示,该核酶能够特异性地阻断结肠癌细胞MDR-1 mRNA转录水平,使肿瘤细胞的抗药性得以逆转[82]。为了提高核酶的切割效率,可以对合成的核酶进行适当的体外修饰,如stem-Ⅰ碱基修饰[83],或者将针对多个位点的核酶序列串联成一个多靶位核酶分子,对靶RNA分子的不同位点进行破坏,可

以大大提高核酶的剪切效率[84]。

核酶技术不同于一般的反义 RNA 技术而具有其特殊性：①其作用底物主要是 RNA 分子；②通过碱基互补高度特异性地与底物配对；③不编码蛋白质，没有免疫原性；④一个分子核酶在切割靶 RNA 后，可以从杂交链上解脱，再对新的 RNA 进行切割，可循环使用，切割效率高；⑤有特定的切割识别位点 GUX，其中 GUC 为最常见的切割位点；⑥核酶可快速与底物结合形成高级结构，防止被核酸酶消化降解，因而在细胞内较其他反义 RNA 更稳定。尽管核酶具有其他基因治疗所不具备的优势，经过近 10 年的发展也显示了其在临床应用中极大的价值，但核酶技术仍不完善，如肿瘤细胞的特异性选择、靶位点的最佳选择、导入人体后的稳定性、如何提高切割效率等，都有待于进一步发展。目前大多数对核酶的研究还局限于体外细胞和动物实验，相信在核酶体外修饰、转染载体发展的基础上，核酶基因治疗终将成为人类疾病的主要治疗手段之一。

第 2 节　肺癌基因治疗的载体及导入方法

一、肺癌基因治疗的载体选择

基因治疗所涉及的问题很多，除了如何选择有效的目的基因进行针对性治疗外，还有一个十分关键的问题，即如何将目的基因安全、特异、高效地转导入细胞中去。这就涉及了如何选择基因载体的问题。理想的基因载体必须是能够高效特异性地携带目的基因到达靶器官，在靶器官中稳定表达，或按设计者要求调控表达，并达到一定的表达水平和维持一定的表达时间，这样才能发挥目的基因的治疗作用。但目前基因治疗所选用的载体无论是在特异性还是在安全性上都有一定的缺陷，与理想中的载体还存在距离。

1. 逆转录病毒载体

这种逆转录病毒在生活周期中可将 RNA 基因逆转录成双链 DNA，这些 DNA 可随机地整合到宿主染色体中去。逆转录病毒载体用于基因治疗时，以较高的转染效率使携带目的基因的病毒与受体染色体整合，并且使治疗基因在靶细胞内稳定表达数月之久。但逆转录病毒携带的目的基因的片段较小，获得的重组逆转录病毒滴度不高（最高仅为 10^6pfu/ml），这对病毒载体进行组织特异性表达外源性目的基因十分不利。逆转录病毒只能转染增殖期的细胞，而肺部的正常细胞增殖力较弱，因而它在肺部的转染率也不高。特别是逆转录病毒虽能与受体染色体整合，但其整合位点是随机的，可能造成正常细胞基因的灭活以及因插入突变（insertional mutagenesis）导致癌基因激活，这对于人体都是十分危险的。另外，在有血清补体存在时，这种载体极不稳定，因此，限制了逆转录病毒在人体内的应用。目前，很多基因转染都使用逆转录病毒载体，但多用于体外细胞株转染，真正用于体内转染研究较少见。

2. 腺病毒载体

肺部是病毒易于感染的部位之一，而更由于腺病毒亲肺组织的特性，因此，目前应用腺病毒在肺部疾病基因治疗中使用得最为广泛。一般来说，腺病毒携带的 DNA 片段可达

8～10kb 而且不与受体细胞染色体整合，不存在潜在性激活原癌基因或使抑癌基因失活的危险，因而在安全性方面较逆转录病毒要好。腺病毒易于培养纯化，可获得高滴度的重组腺病毒（可达 10^9～10^{12}pfu/ml），并且既能感染分裂细胞又能感染非复制性细胞以及逆转录病毒无法感染的细胞。腺病毒感染的宿主细胞极为广泛，不依赖于宿主细胞的增殖而表达外源基因，因此，可以不考虑呼吸道上皮复制速度慢的情况，直接将目的基因转染呼吸道上皮。此外，腺病毒可以在呼吸道和肠道中繁殖，因此，腺病毒不仅可以通过静脉注射转移目的基因，而且可以将重组腺病毒制备成胶囊或药液，通过口服、喷雾、吸入等方法进行，这对于临床应用十分方便可行。因此，目前许多研究都是采用腺病毒作为基因载体，转染多种基因，其效果对于体外细胞株十分显著，而且多数报道认为腺病毒安全无毒，具有很好的临床应用前景。

虽然腺病毒有许多优势，但也有不足之处。腺病毒载体虽有较高的转染效率，但其携带的目的基因仅能表达数天至数周，只起短期效应。这对于只需短期表达的治疗来说，腺病毒载体完全能够满足需要，但许多基因治疗是要求目的基因较长时间内的稳定表达，造成目的基因暂时表达的原因可能是由于腺病毒基因包涵体激发了宿主的细胞和体液免疫排斥反应所致[85]，造成转导基因只能暂时表达。要想达到目的基因稳定表达，长期治疗，则必须是同一载体的反复使用。为了解决这一问题，有研究者正研究一种新的第 2 代腺病毒载体，试图减少病毒抗原的表达。另外，可以利用呼吸道上皮表面广阔的特性反复引入治疗载体，换用不同型别的腺病毒可能弥补这方面的不足。

3. 其他载体

腺病毒相关病毒（adeno-associated virus，AAV）是一种非致病性的细胞小病毒，具有单链 DNA 基因组。AAV 的最大的特点是其基因组能够以特异位点整合到宿主的基因组中去。这一点弥补了逆转录病毒和腺病毒的载体的不足，得到人们的重视。AAV 可以转化处于分裂期和非分裂期的细胞。但这种载体的滴度较低，携带的目的基因的大小也仅在 4.5kb 以内。另外，虽然 AAV 可以定点整合至宿主基因组，但作为载体却失去了这种功能。因此，即使用 AAV 载体，同样也会有激活癌基因的危险性，但目前使用 AAV 载体的研究中还未发现有何毒副作用[86]。通过进一步的研究和改进，AAV 载体有希望成为理想的中载体。

早期研究者使用的多为非病毒载体，表达质粒、脂质体甚至裸 DNA 片段。使 DNA 片段直接与细胞接触，或阳性脂类与阴性的质粒 DNA 通过电荷作用形成复合物、阴性脂质体包裹质粒 DNA 形成脂质囊泡以便进入细胞。与病毒载体相比，非病毒载体具有安全、免疫原性弱的优势，但是非病毒载体的转染效率太低，不能满足治疗需要。在目前的基因治疗中使用渐少。

另外，还有一些理化方法向细胞内转染目的基因，常用的包括显微注射法、基因枪、电穿孔法、磷酸钙沉淀法等。这些方法的优点是可以控制目的基因和受体细胞的数量浓度，但最大的不足是转染效率很低，不能满足临床应用。因此，目前临床基因治疗已基本不用这些方法转染外源性目的基因。

因此，在进行肺癌基因治疗时一定要注意载体的选择，好的表达载体不但可以有较高的转染率，而且有较高的肿瘤特异性，这些都可直接提高肺癌基因治疗的疗效。

二、基因导入方法和基因治疗发展方向

肺癌的基因治疗有一定的优势。首先，在于肺部有广阔的上皮和内皮细胞表面，有利于外源性基因的转染；其次，特异性的受体细胞可从支气管肺泡灌洗液或肺活检中检测到，便于对基因导入和治疗效果进行观察。外源基因的导入可采用直接法或间接法。直接法即将含有目的基因的载体，包括重组质粒、脂质体、逆转录病毒、腺病毒或 AAV 载体等直接注入体内。在临床上也可以通过雾化吸入、气管内滴入或经纤支镜、胸腔镜和 CT 引导下的肺穿刺，将目的基因直接注入肿瘤灶内。在人体内的 I 期临床实验证明，将腺病毒 p53 基因（Ad5CMV p53）反复注射于非小细胞癌的肿块部位，可以使肿瘤细胞的凋亡增加[87]。但此方法的不足之处是转染效率偏低。间接法就是将患者体内的某些细胞取出，可以是肿瘤细胞，也可以是效应细胞（TIL、骨髓干细胞），在体外对这些细胞进行修饰，通过适当载体转染目的基因。这些细胞经筛选后，培养阳性转染细胞，然后再输入患者体内。目前，大多数免疫基因治疗都采用这种方法。该方法虽然能保证所有输入细胞都已转染目的基因，但实际上此方法需要建立庞大的患者个人细胞库，操作复杂，费时费力，患者不可能承受如此巨大的治疗费用，因此，没有临床实用价值。

肺癌的基因治疗研究虽然已从体外细胞实验和动物实验逐渐过渡到临床 I 期应用，有些方案其实已很成熟，经国家的医药管理部门批准可以进行临床治疗，但其仍有不完善之处。首先就是载体目前还未达到所希望的标准。正如上文所述，各类载体在应用时存在有或多或少的缺陷。特别在肿瘤的特异性方面尤为突出，表现为载体不但能进入肿瘤细胞也能进入正常细胞，对其生长造成抑制甚至杀伤正常细胞，这是对机体不利的。随着近年来对肿瘤性标志物的发现，利用这些标志蛋白的启动子对表达载体进行调控，可望解决这个问题。其次，寻找特效的靶基因有一定的困难。肺癌组织中有大量的基因表达异常，但如何找到一种能特异性针对癌细胞的靶基因进行治疗却非常困难。由于肺癌的发生是多阶段、多步骤的，其异常基因的表达可能有不同的时相性，这又增加了寻找的难度。另外，单一的靶基因治疗从效果上看都不如多基因联合治疗。目前已有多个研究证实了联合采用多基因或多种方案治疗肺癌的优越性。从这个观点出发，看来单一的靶基因治疗和单一类型的基因治疗方案都难以真正有效地治疗肺癌。因此，肺癌基因治疗的未来发展方向应该是在提高表达载体转染效率、增强肿瘤特异性、减弱毒性和免疫原性的基础上多基因、多方案的联合基因治疗。我们相信，随着对肺癌发病学的深入了解和对基因工程技术研究的不断前进，基因治疗必将成为继手术切除、放化疗之后的肺癌治疗又一重要的手段。

（李　智）

参 考 文 献

[1] Fujiwara T, Cai DW, Georges RN, et al. Therapeutic effect of a retroviral wild-type p53 expression vector in an orthotopic lung cancer model. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(19): 1458～1462

[2] Baselga J. New horizons, gene therapy for cancer. Anticancer Drugs, 1999, 10(Suppl 1): S39～42

[3] Osaki S, Nakanishi Y, Takayama K, et al. Alteration of drug chemosensitivity caused by the adenovirus mediated transfer of the wild-type p53 gene in human lung cancer cells. Cancer Gene Ther, 2000, 7(2): 300~307
[4] Nguyen DM, Spitz FR, Feng M, et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 112(5): 1372~1376
[5] Roth JA, Swisher SG, Merritt JA, et al. Gene therapy for non-small cell lung cancer: a preliminary report of a phase I trial of adenoviral p53 gene replacement. Semin Oncol, 1998, 25(3 Suppl 8): 33~37
[6] Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD, et al. Retrovirus mediated wild type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer. Nat Med, 1996, 2(9): 985~991
[7] Claudio PP, Howard CM, Pacilio C, et al. Mutations in the retinoblastoma-related gene RB2/p130 in lung tumors and suppression of tumor growth in vivo by retrovirus-mediated gene transfer. Cancer Res, 2000, 60(2): 372~382
[8] Craig C, Kim M, Ohri E, et al. Effects of adenovirus-mediated p16INK4A expression on cell cycle arrest are determined by endogenous p16 and Rb status in human cancer cells. Oncogene, 1998, 16(2): 265~272
[9] Kohno T, Yokota J. How many tumor suppressor genes are involed in human lung carcinogenesis. Carcinogenesis, 1999, 20(8): 1403~1410
[10] Robinson LA, Smith LJ, Fontaine MP, et al. c-myc antisense oligodeoxyribonucleotides inhibit proliferation of non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg, 1995, 60(6): 1583~1591
[11] Dosaka Akita H, Akie K, Hiroumi H, et al. Inhibition of proliferation by L-myc antisense DNA for the translational initiation site in human small cell lung cancer. Cancer Res, 1995, 55(7): 1559~1564
[12] Casalini P, Menard S, Malandrin SM, et al. Inhibition of tumorigenicity in lung adenocarcinoma cells by c-erb B2 antisense expression. Int J Cancer, 1997, 72(4): 631~636
[13] Feng K, Chen MH. Transfection of anti-sense complementary DNA of human epidermal growth factor receptor attenuates the proliferation of human non-small cell-lung-cancer cells. Int J Cancer, 1999, 81(3): 471~478
[14] Alemany R, Ruan S, Kataoka M, et al. Growth inhibitory effect of anti-K-ras adenovirus on lung cancer cells. Cancer Gene Ther, 1996, 3(5): 296~301
[15] Mukhopadhyay T, Tainsky M, Cavender AC, et al. Specific inhibition of K-ras expression and tumorigenicity of lung cancer cells by antisense RNA. Cancer Res, 1991, 51(6): 1744~1748
[16] Zhang Y, Mukhopadhyay T, Donehower LA, et al. Retroviral vector-mediated transduction of K-ras antisense RNA into human lung cancer cells inhibits expression of the malignant phenotype. Hum Gene Ther, 1993, 4(4): 451~460
[17] Georges RN, Mukhopadhyay T, Zhang Y, et al. Prevention of orthotopic human lung cancer growth by intratracheal instillation of a retroviral antisense K-ras construct. Cancer Res, 1993, 53(8): 1743~1746
[18] Yamanishi Y, Maeda H, Hiyama K, et al. Specific growth inhibition of small cell lung cancer cells by adenovirus vector expressing antisense c-kit transcripts. Jpn J Cancer Res, 1996, 87 (5): 534~542
[19] Lee CT, Wu S, Gabrilovich D, et al. Antitumor effects of an adenovirus expressing antisense insulin like growth factor I receptor on human lung cancer cell lines. Cancer Res, 1996, 56(13): 3038~3041
[20] Koty PP, Zhang H, Levitt ML. Antisense bcl-2 treatment increases programmed cell death in non-small cell lung cancer cell lines. Lung Cancer, 1999, 23(2): 115~127
[21] Su Z, Goldstein NI, Fisher PB. Antisense inhibition of the PTI-1 oncogene reverses cancer phenotypes. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(4): 1764~1769
[22] Hunt JD, Pippin BA, Landreneau RJ, et al. Transfer and expression of the human interleukin-4 gene in carcinoma and stromal cell lines derived from lung cancer patients. J Immunother, 1993, 14(4): 314~321
[23] Porgador A, Tzehoval E, Vadai E, et al. Immunotherapy via gene therapy: comparison of the effects of tumor cells transduced with the interleukin-2, interleukin-6, or interferon gamma genes. J Immunother, 1993, 14(3): 191~201
[24] Esandi MC, van Someren GD, Bout A, et al. IL-1/IL-3 gene therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) in rats using cracked adenoproducer cells. Gene Ther, 1998, 5(6): 778~788

[25] Sumimoto H,Tani K,Nakazaki Y,et al. Superiority of interleukin-12-transduced murine lung cancer cells to GM-CSF or B7-1 (CD80) transfectants for therapeutic antitumor immunity in syngeneic immunocompetent mice. Cancer Gene Ther,1998,5(1):29~37

[26] Di Carlo E,Meazza R,Basso S,et al. Dissimilar anti-tumour reactions induced by tumour cells engineered with the interleukin-2 or interleukin-15 gene in nude mice. J Pathol,2000,191(2):193~201

[27] Algarra I,Collado A,Garrido F,et al. Altered MHC class I antigens in tumors. Int J Clin Lab Res,1997,27(2):95~102

[28] Hiraki A,Kaneshige T,Kiura K,et al. Loss of HLA haplotype in lung cancer cell lines:implications for immunosurveillance of altered HLA class I/II phenotypes in lung cancer. Clin Cancer Res,1999,5(4):933~936

[29] Porgador A,Tzehoval E,Vadai E,et al. Combined vaccination with major histocompatibility class I and interleukin-2 gene transduced melanoma cells synergizes the cure of postsurgical established lung metastases. Cancer Res,1995,55(21):4941~4949

[30] Cho CH,Lee BK,Kwak SM,et al. Monophosphoryl lipid A(MPL)upregulates major histocompatibility complex (MHC) class I expression by increasing interferon-gamma (IFN-gamma). Yonsei Med J,1999,40(1):20~25

[31] Konishi F,Maeda H,Yamanishi Y,et al. Transcriptionally targeted in vivo gene therapy for carcinoembrionic antigen-producing adenocarcinoma. Hiroshima J Med Sci,1999,48(3):79~89

[32] Nabel GJ,Nabel EG,Yang ZY,et al. Direct gene transfer with DNA-liposome complexes in melanoma:expression,biologic activity,and lack of toxicity in humans. Proc Natl Acad Sci(USA),1993,90(23):11307~11311

[33] Gleich LL,Gluckman JL,Armstrong S,et al. Alloantigen gene therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck:results of a phase-1 trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,1998,124(10):1097~1104

[34] Rini BI,Selk LM,Vogelzang NJ,et al. Phase I study of direct intralesional gene transfer of HLA-B7 into metastatic renal carcinoma lesions. Clin Cancer Res,1999,5(10):2766~2772

[35] Rubin J,Galanis E,Pitot HC,et al. Phase I study of immunotherapy of hepatic metastases of colorectal carcinoma by direct gene transfer of an allogeneic histocompatibility antigen,HLA-B7. Gene Ther,1997,4(5):419~425

[36] Kato K,Okumura K,Yagita H,et al. Immunoregulation by B7 and IL-12 gene transfer. Leukemia,1997,11(Suppl 3):572~576

[37] Shu S,Plautz GE,Krauss JC,et al. Tumor immunology. JAMA,1997 Dec 10,278(22):1972~1981

[38] McEarchern JA,Besselsen DG,Akporiaye ET,et al. Interferon gamma and antisense transforming growth factor beta transgenes synergize to enhance the immunogenicity of a murine mammary carcinoma. Cancer Immunol Immunother,1999,48(2~3):63~70

[39] Tzai TS,Shiau AL,Liu LL,et al. Immunization with TGF-beta antisense oligonucleotide-modified autologous tumor vaccine enhances the antitumor immunity of MBT-2 tumor-bearing mice through upregulation of MHC class I and Fas expressions. Anticancer Res,2000,20(3A):1557~1562

[40] Sharma S,Miller PW,Stolina M,et al. Multicomponent gene therapy vaccines for lung cancer:effective eradication of established murine tumors in vivo with interleukin-7/herpes simplex thymidine kinase-transduced autologous tumor and ex vivo activated dendritic cells. Gene Ther,1997,4(12):1361~1370

[41] Hougaard S,Norgaard P,Abrahamsen N,et al. Inactivation of the transforming growth factor beta type II receptor in human small cell lung cancer cell lines. Br J Cancer,1999,79(7~8):1005~1011

[42] Rosenberg SA,Anderson WF,Blaese M,et al. The development of gene therapy for the treatment of cancer. Ann Surg,1993,218(4):455~463

[43] Cao X,Wang Q,Ju DW,et al. Efficient induction of local and systemic antitumor immune response by liposome-mediated intratumoral co-transfer of interleukin-2 gene and interleukin-6 gene. J Exp Clin Cancer Res,1999,18(2):191~200

[44] Tan Y,Xu M,Wang W,et al. IL-2 gene therapy of advanced lung cancer patients. Anticancer Res,1996,16(4A):1993~1998

[45] Zangemeister-Wittke U,Stahel RA. Novel approaches to the treatment of small cell lung cancer. Cell Mol Life

Sci, 1999, 55(12): 1585～1598

[46] Aszalos A, Ross DD. Biochemical and clinical aspects of efflux pump related resistance to anti-cancer drugs. Anticancer Res, 1998, 18(4C): 2937～2944

[47] Scagliotti GV, Novello S, Selvaggi G. Multidrug resistance in non-small cell lung cancer. Ann Oncol, 1999, 10 (Suppl 5): S83～S86

[48] Young LC, Campling BG, Voskoglou-Nomikos T. Expression of multidrug resistance protein related genes in lung cancer: correlation with drug response. Clin Cancer Res, 1999, 5(3): 673～680

[49] Ikeda K, Oka M, Narasaki F, et al. Lung resistance-related protein gene expression and drug sensitivity in human gastric and lung cancer cells. Anticancer Res, 1998, 18(4C): 3077～3080

[50] Trussardi A, Poitevin G, Gorisse MC, et al. Sequential overexpression of LRP and MRP but not P-gp 170 in VP16-selected A549 adenocarcinoma cells. Int J Oncol, 1998, 13(3): 543～548

[51] Nakanishi Y, Kawasaki M, Bai F, et al. Expression of p53 and glutathione S-transferase-pi relates to clinical drug resistance in non-small cell lung cancer. Oncology, 1999, 57(4): 318～323

[52] Sugimoto Y. Gene therapy using anticancer drug-resistance genes. Hum Cell, 1999, 12(3): 115～123

[53] Gao Z, Gao Z, Fields JZ, et al. Co-transfection of MDR 1 and MRP antisense RNAs abolishes the drug resistance in multidrug-resistant human lung cancer cells. Anticancer Res, 1998, 18(4C): 3073～3076

[54] Yano S, Hanibuchi M, Nishioka Y, et al. Combined therapy with anti P-glycoprotein antibody and macrophage colony-stimulating factor gene transduction for multiorgan metastases of multidrug-resistant human small cell lung cancer in NK cell-depleted SCID mice. Int J Cancer, 1999, 82(1): 105～111

[55] Wang HK, Morris-Natschke SL, Lee KH. Recent advances in the discovery and development of topoisomerase inhibitors as antitumor agents. Med Res Rev, 1997, 17(4): 367～425

[56] Zochbauer-Muller S, Pirker R, Huber H, et al. Treatment of small cell lung cancer patients. Ann Oncol, 1999, 10 (Suppl 6): 83～91

[57] Parajuli P, Yano S, Nishioka Y, et al. Therapeutic efficacy of a new topoisomerase Ⅰ and Ⅱ inhibitor TAS 103, against both P-glycoprotein-expressing and nonexpressing drug-resistant human small cell lung cancer. Oncol Res, 1999, 11(5): 219～224

[58] Lee CH, Liu M, Sie KL, et al. Prostate-specific antigen promoter driven gene therapy targeting DNA polymerase alpha and topoisomerase Ⅱ alpha in prostate cancer. Anticancer Res, 1996, 16(4A): 1805～1811

[59] Eijdems EW, de Haas M, Timmerman AJ, et al. Reduced topoisomerase Ⅱ activity in multidrug-resistant human non-small cell lung cancer cell lines. Br J Cancer, 1995, 71(1): 40～47

[60] Mirski SE, Sparks KE, Yu Q, et al. A truncated cytoplasmic topoisomerase Ⅱ alpha in a drug-resistant lung cancer cell line is encoded by a TOP2A allele with a partial deletion of exon 34. Int J Cancer, 2000, 85(4): 534～539

[61] Nakanishi Y, Matsuki H, Takayama K, et al. Glutathione derivatives enhance adriamycin cytotoxicity in a human lung adenocarcinoma cell line. Anticancer Res, 1997, 17(3C): 2129～2134

[62] Aas T, Borresen AL, Geisler S, et al. Specific p53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients. Nat Med, 1996, 2(7): 811～814

[63] Thottassery JV, Zambetti GP, Arimori K, et al. p53-dependent regulation of MDR 1 gene expression causes selective resistance to chemotherapeutic agents. Proc Natl Acad Sci(USA), 1997, 94(20): 11037～11042

[64] Fukushima Y, Oshika Y, Tokunaga T, et al. Multidrug resistance-associated protein (MRP) expression is correlated with expression of aberrant p53 protein in colorectal cancer. Eur J Cancer, 1999, 35(6): 935～938

[65] Osaki S, Nakanishi Y, Takayama K, et al. Alteration of drug chemosensitivity caused by the adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene in human lung cancer cells. Cancer Gene Ther, 2000, 7(2): 300～307

[66] Zhang Y, Fujita N, Tsuruo T, et al. p21Waf1/Cip1 acts in synergy with bcl-2 to confer multidrug resistance in a camptothecin-selected human lung-cancer cell line. Int J Cancer, 1999, 83(6): 790～797

[67] Ziegler A, Luedke GH, Fabbro D, et al. Induction of apoptosis in small cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the bcl-2 coding sequence. J Natl Cancer Inst, 1997, 89(14): 1027～1036

[68] Zangemeister Wittke U,Schenker T,Luedke GH,et al. Synergistic cytotoxicity of bcl 2 antisense oligodeoxynucleotides and etoposide,doxorubicin and cisplatin on small cell lung cancer cell lines. Br J Cancer,1998 ,78(8): 1035~1042

[69] Sorrentino BP,Brandt SJ,Bodine D,et al. Selection of drug-resistant bone marrow cells in vivo after retroviral transfer of human MDR 1. Science,1992,257(5066):99~103

[70] Licht T,Goldenberg SK,Vieira WD,et al. Drug selection of MDR-1 transduced hematopoietic cells ex vivo increases transgene expression and chemoresistance in reconstituted bone marrow in mice Gene Ther,2000,7(4): 348~358

[71] Sorrentino BP,Allay JA,Blakley RL. In vivo selection of hematopoietic stem cells transduced with DHFR-expressing retroviral vectors. Prog Exp Tumor Res,1999,36:143~161

[72] Imaizumi K,Hasegawa Y,Kawabe T,et al. Bystander tumoricidal effect and gap junctional communication in lung cancer cell lines. Am J Respir Cell Mol Biol,1998,18(2):205~212

[73] Maria BL,Friedman T. Gene therapy for pediatric brain tumors. Semin Pediatr Neurol,1997,4(4):333~339

[74] Smith MJ,Rousculp MD,Goldsmith KT,et al. Surfactant protein A-directed toxin gene kills lung cancer cells in vitro. Hum Gene Ther,1994,5(1):29~35

[75] Osaki T,Tanio Y,Tachibana I,et al Gene therapy for carcinoembryonic antigen-producing human lung cancer cells by cell type-specific expression of herpes simplex virus thymidine kinase gene. Cancer Res,1994,54(20): 5258~5261

[76] Inase N,Horita K,Tanaka M,et al. Use of gastrin-releasing peptide promoter for specific expression of thymidine kinase gene in small cell lung carcinoma cells. Int J Cancer,2000,85(5):716~719

[77] Kwong YL,Chen SH,Kosai K,et al. Combination therapy with suicide and cytokine genes for hepatic metastases of lung cancer. Chest,1997,112(5):1332~1337

[78] Hasegawa Y,Nishiyama Y,Imaizumi K,et al. Avoidance of bone marrow suppression using A-5021 as a nucleoside analog for retrovirus-mediated herpes simplex virus type I thymidine kinase gene therapy. Cancer Gene Ther,2000,7(4):557~562

[79] Cech T. The chemistry of self-splicing RNA and RNA enzymes. Science,1987,236:1532~1539

[80] Cai DW,Mukhopadhyay T,Roth JA. Suppression of lung cancer cell growth by ribozyme-mediated modification of p53 pre-mRNA. Cancer Gene Ther,1995,2(3):199~205

[81] Eijdems EW,Zaman GJ,de Haas M,et al. Altered MRP is associated with multidrug resistance and reduced drug accumulation in human SW-1573 cells Br J Cancer,1995,72(2):298~306

[82] Gao Z,Gao Z,Fields JZ,et al. Tumor specific expression of anti mdr1 ribozyme selectively restores chemosensitivity in multidrug-resistant colon-adenocarcinoma cells. Int J Cancer,1999,82(3):346~352

[83] 王福生,雷周云,金磊,等. 抗肿瘤细胞多药抗性核酶的合成及其活性的研究. 中华肿瘤杂志,2000,22(3), 184~189

[84] Chen Z,Kamath P,Zhang S,et al. Effectiveness of three ribozymes for cleavage of an RNA transcript from human papillomavirus type 18. Cancer Gene Ther,1995,2(4):263~271

[85] Molinier Frenkel V,Gahery Segard H,Mehtali M,et al. Immune response to recombinant adenovirus in humans: capsid components from viral input are targets for vector specific cytotoxic T lymphocytes. J Virol,2000,74 (16):7678~7682

[86] Monahan PE,Samulski RJ. AAV vectors:is clinical success on the horizon? Gene Ther,2000,7(1):24~30

[87] Baselga J. New horizons:gene therapy for cancer. Anticancer Drugs,1999,10(Suppl 1):S39~42

第 15 章　肺癌治疗效果的评价和影响预后的因素

第 1 节　肺癌治疗效果的评价

肿瘤治疗效果的评价，包括近期疗效和远期疗效的评价。随着医学科学技术的发展，肺癌近期疗效不断提高，肺癌治疗的重点已经移到如何防治微转移和局部复发、提高远期疗效方面。而在远期疗效的评价上，修正以往仅注重生存数量的片面性，对远期疗效的评价同时赋予生存数量和生存质量的内涵。但鉴于目前仍然未有一套国际性公认的肿瘤治疗效果的评价标准，尤其是有关生存质量的评价起步更晚，尚待今后不断的研究和完善。

一、近期疗效

1. 在国内

根据中国人民解放军总后勤部卫生部孙传兴主编的《临床疾病诊断依据治愈好转标准》(1998 年第二版)[1]，对呼吸系统的支气管肺癌近期疗效的评价标准规定如下：

(1) 治愈标准　　早期病例经手术根除或其他方法治疗后，肿块消失，症状消除，一般情况良好，可恢复正常生活工作。

(2) 好转标准　　经治疗后症状减轻，病变缩小或稳定。

2. 在国际上

自 20 世纪 70 年代后期以来，主要采用世界卫生组织(WHO)手册[2]公布(1979 年)的实体瘤疗效评价指引中的评价标准。指引根据临床与影像学等资料把肿瘤病变划分为两大类：

1) 可测量病灶：①双径可测量病灶；②单径可测量病灶。

2) 不可测量病灶：①可评价的不可测量病灶，包括无法测径的细小病灶及溶骨性转移灶等；②不可评价的不可测量病灶。

指引把上述两大类所包含的四亚型肿瘤病灶治疗效果的评价标准分别定为四级：完全缓解(CR，complete remission)；部分缓解(PR，partial remission)；稳定(NC，no change 或 SD，stable disease)；发展(PD，progression disease)。例如：

1) 可测量病灶(双径或单径可测量病灶)：①CR：所有可见病灶均完全消失，并在至少 4 周后复检证实。②PR：各病灶的最大直径及其最大垂直横径之乘积(或单径)总和减少 50%以上，并在至少 4 周后复检证实。③NC/SD：各病灶的最大直径及其最大垂直横径

之乘积(或单径)总和增大小于 5%或减少小于 50%，无新病灶出现，并在至少 4 周后复检证实。④PD：至少有一个病灶的双径乘积(或单径)增大 25%以上，或出现新病灶。

2) 可评价的不可测量病灶：①CR：所有可见病灶消失，并至少持续 4 周以上。②PR：估计病灶总量减少 50%以上，并持续 4 周以上。③NC/SD：至少经治疗 6～8 周以上，病灶无明显改变。④PD：出现新病灶，或较原有病灶增大 25%以上。

按照评价标准对各类型病灶分别评价后，进一步综合为总评疗效。其中，对可测量病灶应选择疗效最差病灶作总评定；不可测量病灶为"NC"时不降低可测量病变的"PR"级别，但"CR"级别则应降为"PR"。

长期实践中发现该指引对肿瘤病灶的测量具有相当的灵活性。例如，在"PD"的确定上，有以单个病灶的变化为标准，也有以所有病灶的总体大小为标准，造成了疗效比较的困难。再者，随着影像学技术的发展，如何结合测量所得到的三维数据进行疗效评价？为此，1994 年以来欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)、美国国家癌症研究所(NCI)和加拿大国家癌症研究所临床试验组织等在原指引的基础上，经过广泛交换意见和反复讨论修正，于 1999 年产生了《实体肿瘤疗效评价的最新指引》[3]。

与原指引相比较，新指引最明显的特点是采用标准化和简单化的方法测量病灶的大小。肿瘤病灶只分为可测量病灶及不可测量病灶两大类：可测量病灶被判定为靶病变，以最长单径表示病灶大小，每个受累器官最多选定 5 个病灶，所有受累器官的被测病灶总数不得超过 10 个，各个病灶最长直径之和为靶病变的总直径；不可测量病灶被判定为非靶病变，只需记录病变的存在与否及追踪，无需测量大小。

新指引把靶病变的疗效评价标准定为四级，而非靶病变的疗效评价标准定为三级，再综合两类病变的疗效得到总疗效评价。具体如下：

1) 靶病变的疗效评价标准：①CR：所有靶病变消失。②PR：靶病变总直径减少 30%以上。③NC/SD：病变无明显变化，既未减少至"PR"，亦未增大至"PD"。④PD：靶病变总直径增大 20%以上，或出现一个至多个新病灶。

2) 非靶病变的疗效评价标准：①CR：所有非靶病变消失及肿瘤标记物水平正常。②IR(incomplete response)/SD：一个至多个非靶病变无变化和(或)肿瘤标记物超出正常界限。③PD：出现一个或多个新病灶和(或)非靶病变明显发展。

3) 实体瘤总疗效评价标准(表 15-1)：

表 15-1　实体瘤总疗效评价标准

靶病变	非靶病变	新病变	总疗效
CR	CR	无	CR
CR	IR/SD	无	PR
PR	非 PD	无	PR
NC/SD	非 PD	无	NC/SD
PD	任何	有或无	PD
任何	PD	有或无	PD
任何	任何	有	PD

比较上述国内外肺癌或实体瘤疗效评价标准，国内的标准似乎过于简单、灵活性太

大，不利于各研究之间的比较。而国外"新指引"在原指引的基础上作了合理修改，更具实用性。为了能与国际接轨，国内亦将采用"新指引"的疗效评价标准，势在必行。

二、远期疗效

（一）生存数量

生存数量主要从肿瘤治疗后经历生存时间长短的角度，评价远期疗效的好坏。

1. 评价生存数量的常用指标[4,5]

（1）生存期（survival time）　指观察到的患者存活时间，包括完全数据（complete data）和删失数据（censored data）两种类型。

1）完全数据：指从起点至死亡所经历的时间。

2）删失数据：指从起点到删失点所经历的时间。删失点之后的情况不了解，通常是失访、治疗方案改变或终止所致。

（2）无病生存期（disease-free survival time）　指出现肿瘤复发前患者的生存时间。

（3）半数生存期（median survival time）　又称中位生存期，表示只有 50% 个体可以活这么长时间，以指数模型法估计半数生存期最为简便。

$$T_x = -\mathrm{Ln}(x)\sum t/D$$

式中，x 为百分数，Ln 为自然对数符号，t 为生存时间，$\sum t$ 为对所有生存时间 t 求和，D 为死亡总例数，取 $x=0.50$ 便求得半数生存期 T_{50}。

（4）死亡率（mortality 或 death rate）　指某单位时间里的死亡频率或强度。通常以年死亡率表示：

$$m = \frac{\text{某年内死亡数}}{\text{某年平均人口数}} \times 1000‰$$

$$\text{年平均人口数} = \frac{\text{年初人口数} + \text{年底人口数}}{2}$$

（5）死亡概率（death probability）　指死于某时间段内的可能性大小，年死亡概率的计算为：

$$q = \frac{\text{某年内死亡数}}{\text{某年年初人口数}}$$

若有删失，分母用校正人口数＝年初人口数－$\frac{\text{删失数}}{2}$。

（6）生存概率（survival probability）　与死亡概率相对立，指某单位时段开始存活的个体到该时段结束仍存活的可能性大小。年生存概率的计算为：

$$p = 1 - q = \frac{\text{活满某一年人数}}{\text{某年年初人口数}}$$

若有删失，分母用校正人口数。

（7）生存函数（survival function）　又称积累生存概率，指病人经历 t 个单位时段后仍存活的概率：

$$S(t)=P(T\geqslant t)\approx\frac{\text{生存时间}\geqslant t\text{的病人数}}{\text{观察病人总数}}$$

式中,T 为病人存活时间。若有删失,则应用概率乘法:

$$S(t)=\prod_{t_j\leqslant t}P_j$$

式中,P_j 为生存概率,$j=1,2,3\cdots\cdots$。

(8) 生存率(survival rate) 指生存函数在某时点的值。生存率与生存概率的意义有很大差别。生存概率是单位时段上存活的条件概率;生存率是从 $t=0$ 开始连续若干时段上存活的概率。

(9) 生存曲线(survival curve) 采用直角坐标,将各个时刻的生存率所对应的点连接在一起便形成生存曲线。

(10) 危险率函数(hazard function) 又称危险率,指 t 时刻仍存活的病人往后一瞬间的死亡率:

$$h(t)=\lim_{\Delta t\to 0}\frac{P[\text{死于}(t,t+\Delta t)|t\text{时刻存活}]}{\Delta t}\approx\frac{(t,t+\Delta t)\text{区间内死亡数}}{t\text{时刻存活数}\times\Delta t}$$

式中:lim 为极限符号;$\Delta t\to 0$ 为时间增量趋向 0;$P[\text{死于}(t,t+\Delta t)|t\text{时刻存活}]$为条件死亡概率,即活到 t 时刻的条件下死于往后一瞬间的概率;t 时刻存活率$\times\Delta t$ 相当于人年数。

2. 评价生存数量的分析方法

生存资料一般通过随访收集,观察时限较长、分布种类多而难确定、存在删失数据而难处理、影响因素多而难控制。因此,需要对这类资料采用一系列立足于时间效应的专门分析方法,总称为生存分析(survival analysis)。根据资料性质的不同可以采用不同的分析方法,主要包括有:非参数法,如寿命表法、乘积极限法和时序检验法等;参数法,如指数模型、威布尔模型和 Gompertz 模型等;以及半参数法,如 COX 模型等。根据待分析变量的多少可以采用单因素和多因素分析法。单因素分析法如寿命表法、乘积极限法、指数模型、比例危险率检验(如 log-rank、mantal-cox 等)和广义秩和检验(如 Gehan、Breslow 等);多因素分析,如 COX 模型法等。下面略述常用分析方法的适用范围,详细运算方法请参考有关资料[4,5]。

(1) 生存率的单因素分析方法

1) 寿命表法(life table method):是一种应用广泛的非参数方法,适用于大样本资料的生存率单因素分析,对生存时间的分布不限制。

2) 乘积极限法(product-limit method):又称 kaplan-meier 法,是一种应用广泛的非参数方法,适用于任意分布、大小样本资料的生存率单因素分析,当观察时间单位越小,精度越高。

3) 指数模型法(exponential model):是一种参数方法,以病人危险率不随时间变化而导出的、呈指数分布的生态曲线,能全面反映效应率在时间上的动态变化,又称时间-效应曲线。该曲线可直视不同时期、不同对象、不同疗法的动态效应,弥补乘积极限法的阶梯形及与横坐标相交的不足。但因随访资料多数难以满足危险率不随时间变化的条件,因而应用受限制。

(2) 比较生存时间的单因素分析

1) log-rank test 检验(近似时序检验):是一种较偏重于远期效应的非参数方法,属比例危险率检验。适用于两组或多组生存时间数据的比较,无论样本大小均可。方法简单,应用广泛。

2) Gehan 检验(广义秩和检验):是一种较偏重于近期效应的非参数方法。适用于两组或多组生存时间数据的比较,无论样本大小均可。当样本较小时(如样本例数小于10),检验统计量的正态性仍很好。方法较可靠,但计算不如时序检验简单。检验效率方面,若各组生存分布呈比例风险关系,则不如时序检验好。

3) Breslow 检验(广义秩和检验):是一种较偏重于近期效应的非参数方法,适用于两组或多组生存时间数据的比较。方法简便,应用广泛。

(3) 多因素分析方法　当影响生存的预后因素不止一个,危险率模式又难以估计时,无论采用非参数或参数方法分析均不合适;但作为半参数法的 COX 模型(即比例危险率回归模型),能较好地分析和解决这些问题。COX 模型能把不同因素,如年龄、职业、吸烟、病情、治疗等多种因素对生存时间的影响进行分析;用危险率代替生存时间作因变量,克服资料删失的问题,同时兼有非参数法和参数法的优点。该模型通过梯度检验(score test)、PHH 检验、Wald 检验、似然比检验等单因素分析方法把所收集的资料进行因子初步筛选,剔除无关因子或选入有关因子,再对初步选出的多个因子进行多因素的综合分析,并结合专业知识,最后将会得到较理想的生存率及生存时间等预后因素的分析结果。因此,COX 模型是目前生存分析中最重要的数学模型之一。

(二) 生存质量(quality of life,QOL)

生存质量是以健康概念为基础,在注意客观指标的同时,更强调主观指标。检测指标主要是依靠病人本身的感受和体验,而非医护人员或其他人评价,是一种比生存数量范围更广泛的概念。

1. 评价生存质量的常用指标

在国内,生存质量的研究才刚刚起步,但随着社会和家庭环境的变化,人们思想观念的提升,生存质量受到关注,使此领域的研究有了发展。在肺癌研究方面较有代表性的是施春雷等[6]参考国外的评价标准,结合我国国情、经济状况、民族特性等多方面特点,设计了包括疾病症状(1～5)、治疗不良反应(6～11)、治疗依从性(12～15)、社会功能(16～23)及心理功能(24～29)等5个方面共29个问题的评价指标,每个问题给予1～4分,逐项累计积分,再作统计学处理分析。

在国外,虽然对这方面的研究起步较国内早,但对肺癌生存质量评价标准亦很不一致,目前至少超过50种,其中,较常用的有欧洲癌症研究与治疗协会的肺癌生存质量评价43项(EORTC-QLC 43)、肺癌治疗的功能-生存质量评价准则(FACT L)、肺癌症状等级(LCSS)和肺癌日记卡等[7~11]。

(1) EORTC-QLC 43　包括针对癌症的核心评价30项和针对肺癌的评价13项。主要特点是:①从生理、功能、情绪、社会和认识力方面衡量患者的功能状况;②对疲劳、恶心呕吐、疼痛、呼吸困难、失眠、食欲不振、便秘和腹泻等癌症核心症状和咳嗽、咯血、气短

等肺癌特有症状分级评分；③注重药物治疗的毒性作用。

(2) FACT L 包括针对癌症的核心评价34项和针对肺癌的评价7项。主要特点是：①从生理、功能、情绪、社会与家庭和与医生关系方面衡量患者的功能状况；②对癌症核心症状及肺癌特有症状分级评分；③注重药物治疗的毒性作用；④特别加入体重指标。

(3) LCSS 主要针对肺癌症状影响患者生理及功能进行评价，包括由患者评分的9项和观察者评分的6项。前9项包括对食欲、疲劳、咳嗽、气促、咯血和疼痛6项及机体状况的总结性3项的2级评分；后6项是对上述6项症状的5级评分，以便更细致地反映症状的程度及对功能的影响。

(4) 肺癌日记卡 以日记形式由肺癌患者每日自己评价记录其生存质量。主要包括的项目内容有疾病的症状、心情、活动能力、全身状况和疾病感受等多方面进行不同等级的评分。

鉴于目前评价肺癌生存质量的标准繁多，难以统一；且测量项目受主观因素影响较大，使评价结果的可行性、可靠性和有效性(feasibility、reliability、validity)受到怀疑。因此，使评价标准量化和统一、简单和实用等问题亟待解决，找寻能同时评价生存数量和生存质量的简单有效方法更是理想的目标。

2. 评价生存质量的分析方法

由于生存质量是一个多维概念(multidimensional concept)，包括了多方面的指标，而每个指标又有不同分级层次；指标的判定常有主观成分，需通过多项测定去综合评价；指标的测定常在多个时点重复进行(时点纵向资料)。因此，通常的分析方法不一定适于生存质量资料的分析。根据万崇华等[12-13]的综合介绍，生存质量的分析方法主要如下：

(1) 同一时点(横向)生存质量资料分析 指对某一时点的生存质量资料进行不同组间的比较。

1) 单因素检验法：多采用单因素的参数或非参数检验方法，如 t 检验、方差分析等。这些方法只能对单个指标分别比较，缺乏对生存质量的总体评价，很难下结论。

2) Hotelling T^2 检验或多变量方差分析法：先把生存质量测定的变量降维，把多个变量综合成少数几个主要方面的指标，再作分析。常用直接累加或加权累加处理，得到某一方面的综合分，或找出几个主要的综合变量再作比较。一般均认为此法不适合临床试验资料的分析。

3) O'Brien 的非参数及参数综合检验法：非参数法将不同组不同指标混合共同编秩，再对同一个体在指标间累加得到秩加，然后作方差分析或秩和检验。参数法将各变量的标准正态离差用协方差阵的逆矩阵进行加权处理，得到新的综合变量作为单变量的方差分析(t 检验)。其中的参数法受到推广，用于计量变量、分类变量、生存时间变量的处理上，还进一步用于不同量表测定的临床生存质量资料分析，解决了一些临床评价问题。

(2) 多时点(纵向)生存质量资料的分析 包括了对同一组人群不同时点的生存质量作比较，对不同组间、不同时点的生存质量变化作比较。前种情况，把不同时点看做不同处理组，个体变异看做随机误差或区组因素，再作方差分析或秩和检验。后种情况，采用有重复测量数据的双因素方差分析或方差分量模型，可得到不同时点、不同处理组间生存质量的比较结果及二者间有无交互作用。若资料不符合方差分析条件时，可采用双因素秩和

检验。比较两条或多条生存质量曲线时，可采用时间序列分析及生存分析中的一些方法。

(3) 生存质量和生存时间的联合分析　把生存质量与生存数量结合起来进行综合分析，可采用质量调整 COX 回归模型等[见下(5)所述]。

(4) 生存质量的影响因素分析　把生存质量总分看做因变量，影响因素看做自变量，采用多重回归分析方法。若同时分析生存质量各方面得分的影响因素，采用多元重回归分析或典则相关分析法。

(5) 生存质量与生存时间的影响因素分析　在 COX 模型基础上进行质量调整 COX 回归模型分析，按生存质量的高低分为多个状态，以每个状态为终点进行 COX 回归分析，可同时考虑多个协变量的影响。若从竞争风险出发的质量调整生存分析的参数方法，可综合评价生存质量与生存数量，同时还可对其影响因素作分析。

(6) 生存质量状态变化及变化影响因素分析　由于生存质量的变化与时间有关，而这种变化是一个连续过程，但把生存质量综合为一个指标(生存质量总分)，再定出一些界点，分成不同的状态，构成一定的变化模式，然后按照不连续 Markov 过程处理，是分析纵向生存质量资料的一种方法。

第 2 节　影响肺癌预后的因素

影响肺癌预后的因素是多方面的，主要的影响因素包括肿瘤的生物学特性、肿瘤的发展阶段、治疗措施及机体健康状况等方面。这些因素综合作用的结果，决定着患者的预后[14~18]。

一、肺癌的生物学特性与肺癌的预后

肿瘤的生物学特性首先由其固有的遗传物质——基因所控制，其次，受到肿瘤周围环境的影响。肿瘤之所以被称为基因病，是因为肿瘤的发生与发展均与基因的异常改变密切相关联。在致癌和促癌因素的作用下，一些基因包括癌基因、抑癌基因、细胞周期调节基因、DNA 监察与修复基因等，通常是其中多个基因的不同组合、经历多个步骤的异常演变，形成具有不同生物学特性、不同组织类型肿瘤的发生与发展。与此同时，直接或间接地影响着患者的预后。

(一) 癌基因与肺癌的预后

癌基因的激活与肿瘤的发生、发展有关。根据目前已有的研究，肺癌涉及的主要癌基因有 ras、myc、erb B、bcl 2 等，这些癌基因的异常改变影响着肺癌的预后。

1. ras 基因

ras 原癌基因家族包括了 Ha-ras、Ki ras 和 N ras，分别定位于 1、12 和 11 号染色体，编码分子量为 21kDa(188aa)的膜相关蛋白 P21^{ras}。P21^{ras}具有 GTP 酶活性，在转导细胞增殖信息上起重要作用。ras 基因异常改变的主要形式为 DNA 第 12、13 和 61 密码子的点突变，在肺癌以 Ki ras 12 点突变最常见，其中，70%为 T 取代 G 的点突变。ras 基因突变

在 SCLC(小细胞肺癌)几乎不发生,在 NSCLC(非小细胞肺癌)的发生率约 19%,而腺癌的发生率可高达 30%~50%,且其中 85%以上的突变为 Ki ras 12 点突变。肺腺癌的 ras 基因突变被认为与吸烟有关。Slebos 等[19]对根治性手术的早期肺腺癌患者进行研究,发现 Ki-ras-12 点突变者的无病生存期和总生存期均显著低于无突变者,随访至 47 个月时 12/19 例突变者死亡,而无突变者仅 22/50 例死亡。同样地,无论 Ⅰ~ⅢA 期或ⅢB~Ⅳ期的 NSCLC 患者[20]以及无论手术或非手术治疗的 NSCLC 患者[21],只要存在 Ki ras 基因突变者的生存期均低于无突变者。这些研究提示:存在 ras 基因突变的肺癌组织在生物学行为上更具侵袭性,导致患者预后更差;ras 基因突变是一个预测不良生存的独立因素。

2. myc 基因

myc 原癌基因家族包括了 c-myc、N-myc 和 L myc,分别定位于 8q24、2p25 和 1p32,编码分子量为 60~67kDa 的细胞周期特异性核磷酸蛋白。myc 蛋白作为转录因子,控制细胞增殖;亦在细胞分化和凋亡中发挥作用。myc 基因异常改变的主要形式为扩增,均可见于 NSCLC 和 SCLC,但发生率较低,前者约 5%~12%,后者约 3%~30%。c-myc 基因扩增在 NSCLC 较高,而 L-myc 基因扩增在 SCLC 较高。除基因扩增外,肺癌还可出现 mRNA 和蛋白水平的过表达,其中以鳞癌较多。Broers 等[22]发现 NSCLC 的 c-myc、L-myc 和 N-myc mRNA 过表达率分别为 58%、72%和 0%。Funa 等[23]发现 SCLC 的 N-myc mRNA 过表达率为 7/15 例(47%)。Volm 等[24]发现肺鳞癌的 c myc 蛋白过表达率为 48%。目前,仅有少数研究显示 myc 基因扩增与肺癌患者生存期有联系。Kawashimi 等[25]采用 RFLP 方法检测 237 例 NSCLC 患者 L-myc 基因扩增,发现仅有长片段放大者的生存期明显高于仅有短片段或长短片段共存的患者。另对 SCLC 患者化疗预后的研究发现:有 myc 基因扩增者的生存期较无放大者短;myc 基因扩增多于 10 倍者的生存期较无扩增或扩增倍数较少者短[26~28]。但亦有不同的研究结果。因此,myc 基因改变与肺癌预后的关系尚待进一步研究。

3. erb B 基因

erb B 原癌基因家族包括了 c-erb B1、c-erb B2、c-erb B3 和 c-erb B4,分别编码分子量为 170、185、160 和 180kDa 的跨膜糖蛋白,具有酪氨酸激酶活性,与细胞生长和分化信息传导有关。其中的 c-erb B1 蛋白即表皮生长因子受体(EGFR);c-erb B2 蛋白又称 Her 2 或 neu,其基因定位于 17q21。c erb B 基因异常改变的主要形式为扩增和过表达。基因扩增在肺癌的发生率很低,尤其是 SCLC 更罕见;而由于 mRNA 转录失调所致的蛋白过表达在 NSCLC 相当普遍。c erb B1 蛋白过表达的发生率,鳞癌为 68%~100%,腺癌为 13%~75%,大细胞癌为 33%~46%。c-erb B2 蛋白的过表达在 NSCLC 的发生率为 30%~59%,其中腺癌高于鳞癌;SCLC 则为 30%~90%。c erb B3 和 c erb B4 在 NSCLC 亦有过表达的报道。在与肺癌预后关系的研究方面,主要集中在 c erb B2 蛋白。多量的研究显示 c erb B2 过表达的肺癌,包括腺癌、鳞癌和大细胞癌患者的总生存期或 5 年生存期明显缩短[29~32]。c-erb B2 过表达的肺腺癌早期复发率明显增高[33~34]。c-erb B2 过表达的肺鳞癌与淋巴结转移正相关[31]。c erb B2 过表达还与肿瘤体积较大、临床分期较高有统计学的关联[35]。Diez 等[36]的研究更显示复发危险性随着癌组织 c-erb B2 表达水平升高而

增加，每增加 100U 时复发危险性增加 30%，提示 c-erb B2 蛋白在多因素分析中是一个独立的预后因素。此外，还有报道肺鳞癌患者 c-erb B1 过表达时生存期比不表达者短[24]。有少数研究显示 c-erb B 的表达与预后无任何显著的关系。但总的倾向是，c-erb B2 蛋白过表达明显地影响着肺癌的预后。

4. bcl-2 基因

bcl-2 原癌基因定位于 18q21，是细胞凋亡的抑制基因，编码 bcl-2 蛋白。bcl-2 蛋白通过抑制细胞凋亡，使细胞数量增多。bcl-2 的水平受 p53 的调控，并被认为与神经内分泌分化有关。在 SCLC 中，可有 90%患者呈 bcl-2 过表达。在 NSCLC 中，25%～35%鳞癌患者呈 bcl-2 过表达；腺癌的表达则减少 10%左右。bcl-2 表达与肺癌预后的研究发现其在 SCLC 和 NSCLC 的意义是相反的。bcl-2 低水平表达的 SCLC 生存期较长[37]；而高水平表达的 NSCLC 却有较好的预后和较长的无病生存期[38,39]。上述的相反预后意义似乎提示：bcl-2 具有两种不同的作用机制，尚需进一步研究。

5. 其他癌基因

发现肺癌有异常改变的其他癌基因还包括有参与细胞周期调节的 mdm_2 基因，涉及细胞 DNA 转录的 c-fos、c-jun 和 c-myb 基因等。这些基因的异常改变被认为可能与肺癌的发生、发展有关。且 Volm 等[40,41]对肺鳞癌的研究已发现 fos 或 jun 过表达的患者中位生存期明显缩短。但是，这些基因改变对肺癌预后影响的详尽情况尚待进一步研究。

（二）抑癌基因与肺癌的预后

抑癌基因的失活可导致肿瘤的发生和发展。根据目前已有的研究，肺癌涉及的抑癌基因主要有 p53、Rb、FHIT、P16(MTS1)、nm23 等。这些抑癌基因的异常改变影响着肺癌的预后。

1. p53 基因

p53 抑癌基因位于 17p13，编码分子量为 53kDa 的核磷酸蛋白 p53。p53 蛋白分为野生型(W-p53)和突变型(M-p53)。正常细胞有低水平的 W-p53 蛋白，主要承担着调控细胞周期、DNA 修复和细胞凋亡等功能。p53 基因异常改变的形式多样、范围广泛，可以是点突变、框移、缺失和接驳等突变；而突变可遍及整个开放性阅读框，但主要集中于外显子 5～8。p53 基因突变在 NSCLC 的发生率达 50%～60%，而在 SCLC 达 90%以上。肺癌患者的 p53 基因突变多数被认为与吸烟密切相关，烟草代谢产物"苯并芘"能使基因密码子 157、158、179、248、249 和 273 的 G→T。而非吸烟性肺癌患者发生 p53 基因突变时主要是密码子 179 和 249 的 G→C。由于基因突变或细胞内外源性因子(如 mdm_2 蛋白、病毒蛋白等)与非突变蛋白的结合均可使 p53 蛋白稳定性增加，半衰期延长，导致 p53 的过表达。已知肺癌 p53 蛋白过表达的发生率亦相当高，无论是 NSCLC 或 SCLC 均可达 50%以上。有关 p53 基因和蛋白异常改变对肺癌预后意义的研究结果并不一致。较多的研究显示，p53 基因突变或过表达的肺癌患者有生存期较短或生存率较低等不良预后[42～45]。另一些研究则显示 p53 基因异常改变与肺癌患者预后无关[46,47]。更有研究显示高水平的 p53 蛋白表

达有利于患者的预后[48]。虽然至今为止在这方面的研究甚多,但确切的意义尚难定论。近期,还把肺癌 p53 基因异常改变与对化疗或放疗的应答性相联系,初步发现 p53 基因异常改变的 NSCLC 抵抗顺铂等化学治疗及放射治疗[49~52]。因此,若能进一步以前瞻性研究加以证实,将有可能把 p53 的状况作为选择治疗方案的指征。

2. Rb 基因

Rb 抑癌基因家族包括了 Rb(Rb1)、p107 和 Rb2/103 基因,分别位于 13q14.11、20q11.2 和 16q12.21,编码分子量分别为 105、170 和 130kDa 的核磷酸蛋白 pRb、p107 和 p130/pRb2。三者(尤其是后两者)具有高度的同源性。pRb 是脊椎动物所特有的,而 p107 和 p130 则是植物、昆虫和脊椎动物所共有的。它们分别通过 G1、G1/S 和 G0/G 期所形成的 cyclin/CDK 复合物被磷酸化,进而激活 E_2F(转录因子)的途径去调控细胞周期的演进。Rb 基因异常改变的主要形式是等位基因缺失或突变引起的基因失活,及基因异常或细胞内外源性因子(如 mdm_2、病毒蛋白等)与 Rb 蛋白结合所致的蛋白功能灭活。Rb1 基因灭活在 SCLC 发生率高达 90%以上,在 NSCLC 约 30%。此外,90%NSCLC 可以出现 Rb 通道,即 Rb、cyclin D1 和(或)p16 被破坏。新近的研究发现 80%以上的肺癌有 Rb2/p130 基因羧基端的突变,其中绝大部分为低、中度分化的腺癌。还有研究显示,NSCLC 的 Rb 蛋白单独缺失,同时伴有 ras 或 p53 突变(Rb-/ras+、Rb-/p53+),均使患者生存期明显缩短[53,54]。个别研究亦显示 Rb 蛋白的状况可能与多耐药基因(MDR 基因)有关,有可能作为检测肿瘤对某些化学治疗药物敏感性的一个标志[55]。而另一些研究却未发现 Rb 基因或蛋白的异常改变与肺癌预后的关系。因此,Rb 基因和蛋白异常改变在肺癌预后的意义尚待更充分的研究。

3. FHIT 基因

Whang-Peng 于 1982 年首先报道 SCLC 细胞株染色体 3p 的丢失率达 100%,因而引起人们对 3p 在肺癌发生中的作用产生兴趣。肺癌 3p 丢失主要集中在 3p25、3p21 和 3p14,三者总丢失率在 SCLC 为 100%,而在 NSCLC 为 80%。在这三个区带内包含了多量的基因,但根据目前已有研究,位于 3p14.2 的 FHIT 基因(脆性组氨酸三联体基因,fragile histidine triad gene)是一个候选抑癌基因,可能与肺癌的发生密切相关。烟草的代谢产物能诱发 FHIT 基因异常改变,80%(41/51 例)肺癌吸烟者至少有该基因一个位点以上的 LOH。FHIT 基因编码分子量为 16.8kDa 的核苷酸连接蛋白 FHIT,是一种 Ap3A 水解酶,能抑制蛋白激酶活性,控制生长信息传导途径和诱导细胞凋亡途径,在紧迫应激中起重要作用。FHIT 基因异常改变的主要形式是缺失、插入和重排,极少点突变;而 FHIT 蛋白的异常改变主要为表达水平下降或不表达。已有的研究显示 FHIT 基因的异常转录发生率在 SCLC 为 80%,在 NSCLC 为 42%。又肺癌的 FHIT 等位基因缺失率为 76%,主要集中在外显子 4~8 范围内[56]。NSCLC 的 FHIT 蛋白阴性率为 73%,其中鳞癌则高达 87%,而腺癌则只达 57%[57]。吸烟患者 FHIT 基因微卫星灶的 LOH 为 80%和蛋白阴性率为 75%,均明显高于非吸烟者(分别为 23%和 39%)[58]。肺上皮异型性增生、癌前病变和原位癌亦出现极高的 FHIT 蛋白阴性率,分别为 85%、93%和 100%[57]。以上所述,足以说明 FHIT 基因改变是肺癌发生的早期事件。因此,该基因对肺癌预后的影响亦

只见于早期肺癌。Tomizawa 等[59]的研究显示 I 期 NSCLC 的 FHIT 蛋白不表达/低表达时，患者预后明显较正常表达者差，且肿瘤具有较差的分化程度，这种表现在腺癌尤其突出。上述研究提示该蛋白表达的情况可作为 I 期 NSCLC 侵袭性和早期诊断的指标。但也有研究发现正常肺组织有 FHIT 基因转录异常的情况。因此，尚需更多的研究去明确该基因异常表达在肺癌预后中的意义。

4. p16(MTS1)基因

p16 基因位于 9p21，是新近确认的抑癌基因，又称 MTS1 基因/CDKN2 基因。该基因编码分子量为 16kDa 的 CDK4 抑制蛋白 $p16^{INK4A}$，$p16^{INK4A}$是 INK4 家族的主要成员，同属该家族的还有 $p15^{INK4B}$、$p18^{INK4C}$和 $p19^{INK4D}$。根据已有的资料，与肺癌有关的主要是 $p16^{INK4A}$，它的主要作用是抑制 CDK4 活性，阻止 Rb 蛋白磷酸化，从而负调节细胞周期。p16 基因异常改变的主要形式为纯合子缺失。此外，还有小片段缺失、插入、框移、点突变和甲基化。基因的异常改变导致 $p16^{INK4A}$蛋白的不表达。p16 基因异常改变几乎不发生在 SCLC，却几乎不例外地见于 NSCLC。无论 p16 基因缺失率或者蛋白不表达率在 NSCLC 均可高达 50%，且与淋巴结转移、分化程度、组织类型、TNM 分期及生存期有关。当肿瘤有淋巴结转移、分化程度较差或 TNM 分期较高时，p16 基因缺失率或蛋白不表达率较高；鳞癌较腺癌的基因缺失或蛋白不表达多见；基因缺失或蛋白不表达时患者生存期明显下降[60~64]。

5. *nm23* 基因

nm23 基因为转移抑制基因，至今已发现人类存在四种 nm23 基因：nm23 H_1、nm23-H_2、DR nm23 和 nm23-H_4。前两者位于 17q21～22，编码 17kDa(152aa)的二磷酸核苷酸激酶(NDPK)同源物，后两者编码的蛋白产物亦与 NDPK 具有同源性，四者的同源性约 55%～80%。nm23 蛋白的主要功能是调节细胞的信号传递与细胞分化。目前研究较多的是 nm23-H_1 和 nm23-H_2。nm23 基因异常改变的主要形式是等位基因缺失和表达异常。Leone 等[65]报道 NSCLC 的 nm23-H_1 等位基因缺失率为 43%；陈军等[66]报道的肺癌 nm23-H_1 等位基因杂合子缺失率约为 27%，而 nm23-H_2 等位基因缺失率仅为 4%。nm23-H_1等位基因缺失与肺癌淋巴结和(或)远处转移、肿瘤分化程度密切相关[66]。nm23-H_2 mRNA 表达亦与肺癌淋巴结转移负相关，与鳞癌分化程度密切相关[67]。nm23 表达水平与 NSCLC I 期患者的术后远处转移密切相关[68]。因此，根据已有的研究，nm23 基因的异常改变与肺癌的预后有密切的联系。

6. 其他抑癌基因

PTEN 基因位于 10q23.3，其编码的 PTEN 蛋白有拮抗酪氨酸激酶等磷酸化作用。等位基因缺失、突变和甲基化以及蛋白表达缺失与肺癌等多种恶性肿瘤的发生密切相关。已有研究显示，42%～70%SCLC 和 27%～50%NSCLC 有 PTEN 基因 LOH。MCC 和 APC 基因位于 5q21～22，等位基因缺失除高频率地见于胃肠癌之外，亦可能与肺癌发生有关。已有研究显示，80%SCLC 和 20%NSCLC 发生 MCC 和 APC 基因 LOH。但是，上述基因对肺癌预后的影响尚待进一步研究。

（二）肿瘤生长的微环境与肺癌的预后

恶性肿瘤具有失控性增生、浸润和转移的生物学特性，除了由其自身已变异的遗传基因决定外，还得益于宿主为其提供的微环境。首先，肿瘤的增生有赖于宿主的微血管提供营养。已有研究显示，肿瘤大小超过 $2mm^3$ 时就必须依赖新生血管在肿瘤内形成才能继续生长，血管亦为肿瘤的转移提供了通道。因此，肿瘤的增生和转移与微血管的形成密切相关。其次，肿瘤的浸润与转移需要经历黏附与降解宿主基质的过程。"黏附"有赖于粘连分子的作用；"降解"有赖于基质蛋白酶类的作用。这两类物质可由肿瘤细胞和（或）宿主间质细胞所产生。因此，肿瘤的增生、浸润和转移是肿瘤与宿主相互作用的结果。

1. 微血管与肺癌的预后

（1）微血管密度　微血管密度（MVD）与肺癌预后关系的研究主要包括了不同临床分期病例和同一临床分期病例分析。在不同临床分期（Ⅰ～Ⅲ期 NSCLC）病例综合分析中普遍得到的结果是 MVD 与患者总生存期和（或）无病生存期明显有关，与淋巴结受累和（或）远处转移明显有关，并且在多基因分析中 MVD 亦是一个独立的预后指标[69～71]。而在同一临床分期病例分析中，除了少数研究外，较大宗病例的研究多显示无论Ⅰ期或Ⅱ期 NSCLC 的 MVD 仍是患者生存期或复发危险性单因素和多因素分析中独立的预后指标[72～74]。只有少数研究未能得到显著的关联。因此，MVD 被较普遍地接受为独立的预后指标，明显地影响着 NSCLC 的预后。但在 SCLC 方面，也许是病例较难收集而少有报道。

（2）微血管形态　根据 NSCLC 内微血管分布形态的不同而分为基底型、乳头型、弥散型和肺泡型。前三种类型为新生的微血管，总称为血管生成型；后者是原有肺泡的微血管，称为非血管生成型。Ⅰ期 NSCLC 非血管生成型患者比血管生成型患者有较高的转移发生率、较短的无病生存期和总生存期；且在多因素分析中仍然保持着生存期和无病生存期的预测价值[75]。但由于这方面的研究不多，定论尚早。

（3）血管生成因子　调控血管生成的因子众多，主要有酸性和碱性纤维母细胞生长因子（aFGF、bFGF）、血管内皮细胞生长因子（VEGF）、血小板来源内皮细胞生长因子（PD-ECGF）等。它们能促进间质纤维母细胞转化为血管内皮细胞、刺激血管内皮细胞增生和迁移等作用，从而促进新生微血管的形成。当肺癌内无论是 bFGF、VEGF 和 PD-ECGF 分别单独阳性表达、双因素阳性表达或三因素同时阳性表达，均较阴性表达患者的生存期短、淋巴结受累程度较高，且在多因素分析中 bFGF 和 VEGF 均是独立的预后指标[41,76～79]。

2. 粘连分子与肺癌的预后

根据已有的研究，粘连分子（adhesion molecules）主要包括了五类粘连分子家族：整合素家族（integrins）、钙黏素家族（cadherins）、免疫球蛋白超级家族（immunoglobulin superfamily）、选择素家族（selectins）和 CD44 家族。它们可以来源于肿瘤细胞和间质细胞，承担同源细胞或异源细胞之间的黏附以及细胞与细胞外基质（extra cell matrix，ECM）之间的黏附。粘连分子的表达状况（结构和数量）均与肿瘤的浸润和转移密切相关。目前，在肺癌方面的报道主要有：

(1) E-钙黏素　　是钙黏素家族成员之一，其编码基因位于16q22.1。该蛋白见于上皮细胞，对维持上皮细胞的正常骨骼结构和细胞间黏附起重要作用。肺癌细胞株表达E钙黏素时，则不具浸润性[80]；晚期肺癌的E钙黏素表达下降或异常[81]；转移性肺癌的E钙黏素表达方式呈散点状，是表达下降或异常的反映[82]。以上的研究提示，E-钙黏素表达下降或异常均有利于肺癌的浸润与转移，因而影响患者的预后。

(2) 神经细胞黏附分子(NCAM)　　是免疫球蛋白超级家族成员之一，其编码基因位于11q23。该蛋白见于含神经内分泌的细胞和间质细胞，具有负调节细胞间黏附的功能。NCAM的表达见于几乎所有的SCLC和20%的NSCLC。研究显示：具有NCAM异常表达的NSCLC多为分化差的鳞癌，$P<0.05$；晚期(Ⅲ期)的患者，$P<0.02$；纵隔淋巴结受累者，$P<0.03$；或非整倍体的染色体者，$P<0.01$[83]。又NCAM阳性的NSCLC患者生存期较阴性者短[84]。以上的研究提示，NCAM异常表达的NSCLC恶性程度更高和患者预后更差。

(3) 癌胚抗原(CEA)　　是免疫球蛋白超级家族成员之一，其编码基因位于19号染色体。该蛋白来源于胚胎和胎儿肠道上皮，以及胃肠道、乳腺、支气管等上皮性恶性肿瘤。30%～70%的肺癌患者有高水平的CEA，主要是晚期患者，尤其是腺癌患者。包括数千病例的观察研究，较肯定CEA在肿瘤预后的意义，但在多因素分析中仍未能作为一个独立的预后因素。因此，目前仅以血清CEA作为估计疾病分期、预后和对治疗应答的参考指标[16,85]。

(4) CD44　　CD44有多种同分异构体，其编码基因位于11p。CD44主要被分为标准型(CD44S)和变异型(CD44V)。CD44S主要见于血源性细胞和纤维母细胞。CD44V几乎可见于所有被检测的肿瘤中，而相应的正常组织不表达。其中某些变异类型的CD44可能与肿瘤转移有关，临床上有转移者出现显著的CD44异常[86,87]。在肺癌的研究中，已发现CD44S表达异常增加或下降，CD44V表达明显增加[88]。但这些改变在肺癌预后中的意义尚需更多的研究。

3. 基质蛋白酶与肺癌的预后

根据已有研究，降解基质的蛋白酶类主要包括有丝氨酸蛋白酶类(serine enzymes)、基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases，MMPs)和半胱氨酸蛋白酶类(cysteine enzymes)等。它们来源于肿瘤细胞或间质细胞，除了降解细胞外基质(ECM)利于肿瘤浸润与转移外，还把生长因子从ECM-GFs结合状态中释放出来而发挥作用。

(1) 丝氨酸蛋白酶类　　是纤溶酶原的激活剂(plasminogen activators，PA)，包括尿激酶型(u-PA)和组织型(t-PA)。与肿瘤关系密切的是u-PA，通过激活纤溶酶原为纤溶酶而降解ECM。u-PA活性还受其抑制剂PAI-1和PAI-2的调控。肺癌的肿瘤细胞或间质细胞可有u-PA mRNA、u-PA、u-PAR(u-PA受体)、PAI-1和PAI-2表达的明显升高。u-PA mRNA含量在肺癌(NSCLC或SCLC)间质的升高、u-PA和PAI-1在NSCLC细胞共同表达或PAI-1单独表达均与淋巴结转移明显相关[89～91]。PAI-1或u-PAR在NSCLC单独或同时高水平表达与短的总生存期明显相关，PAI-1表达还与肿瘤体积较大和晚期病程相关[90,91]；但PAI-2单独表达或与u-PA共同表达更常见于无淋巴结转移者。

(2) 基质金属蛋白酶类　　该酶类至少包括17个家族成员以上，根据酶的底物特异

性而分为四个亚类：①胶原蛋白酶，包括 MMP 1、MMP 8 和 MMP-13；② Ⅳ 型胶原蛋白酶/白明胶酶，包括 MMP 2 和 MMP 9；③间质溶解蛋白素，包括 ST_1/MMP-3、ST_2/MMP 10、MMP 7 和 ST_3/MMP-11；④细胞表面基质金属蛋白酶(MT-MMP-1)。MMPs 主要由基质细胞合成。SCLC 主要有 ST_3 基因表达，NSCLC 可有几乎所有类型的 MMPs。在 NSCLC，ST_3 mRNA 在纤维母细胞的高水平表达与肿瘤大小和淋巴结转移有关[92]。此外，肺癌组织比非癌组织有明显增高的 MMPs 抑制剂(TIMPs)表达。实验研究显示 TIMPs 有预防肿瘤浸润的作用。但 Bolon 等的研究显示：TIMP-1 和 TIMP-2 与肺癌淋巴结转移正相关，分别 $P=0.036$ 和 $P=0.032$；u-PA、ST_1、ST_3 和 MMP-7 mRNA 的共同表达常见于肺癌的淋巴结转移者[16,92]。上述相互矛盾的结果，尚待进一步探讨。

(3) 半胱氨酸蛋白酶类　组织蛋白酶(cathepsin)B、L、H 均属于该酶类。已发现 NSCLC 的组织蛋白酶 B 活性增高时，患者生存率降低[93]，且过度表达时与淋巴结转移和远处转移明显相关[94]。

二、肿瘤发展阶段与肺癌的预后

大量临床资料的研究显示，影响肺癌预后的诸多因素中，肿瘤发展阶段(临床分期)、治疗措施以及机体健康状况三方面具有十分重要的地位，是影响患者预后的独立因素。

根据 Osterlind 和 Sorensen 综述手术切除 NSCLC 的 20 篇资料(包括 3500 例患者)，采用多因素分析影响预后因素中，明确肯定与 TNM 分期、T 分期和 N 分期阳性相关的结果分别为 9/9 篇、5/13 篇和 5/8 篇，足以说明肿瘤的发展阶段对患者预后的影响[95]。

(1) 临床分期(TNM)　TNM 分期概括了原发瘤范围、淋巴结受累及远处转移的整体病程状况。且随着临床研究的不断总结，TNM 分期日趋完善，尤其是 97 国际分期已经取得较满意的效果，对各期终点疗效同一性和分期特异性优于 86 国际分期。研究结果显示：TNM 分期愈高，患者 5 年生存率愈低(表 15-2)。

表 15-2　不同临床分期的肺癌患者手术治疗后 5 年生存率(%)

作者	分期方案	Ⅰ			Ⅱ			Ⅲ			Ⅳ
		ⅠA	ⅠB	总	ⅡA	ⅡB	总	ⅢA	ⅢB	总	
Mountain[96]	86 分期			551/865 (63.7)			136/317 (42.9)	30/86 (34.9)	48/168 (28.6)		
方德康等[97]				344/697 (58.77)			106/342 (34.82)	59/306 (24 38)	2/8 (15.63)		5/74 (7.84)
吴一龙等[98]				239/428 (55.9)			36/140 (25.60)	195/892 (21.9)	7/130 (5.5)		12/167 (7.0)
Mountain[99]	97 分期	342/511 (67)	313/549 (57)		42/76 (55)	146/375 (39)		92/399 (23)	49/1030 (5)		14/1427 (1)
吴一龙等[98]		22/25 (88.0)	217/403 (53.9)	239/428 (55.9)	1/2 (50.0)	143/417 (34.2)	144/419 (34.4)	90/613 (14.7)	7/130 (5.5)		12/167 (7.0)

(2) 原发瘤范围(T)　TMN分期中的T除了反映原发瘤大小,还能反映原发瘤浸润程度与范围,需要通过体格检查、影像学检查、内镜检查及外科探查的综合分析去确定T分期。研究结果显示:肺癌手术后病理TNM分期(pTNM)中T的等级愈高,患者5年生存率愈低(表15-3)。

(3) 淋巴结受累(N)　TNM分期中的N反映了淋巴受累与否及受累程度,以上述确定T分期的同样检查方法确定N分期。研究结果显示:肺癌手术后pTNM分期中N的受累程度愈高,患者5年生存率愈低(表15-3)。

表15-3　肺癌术后pTNM分期不同T、N患者的5年生存率(%)

		Mountain[99]	吴一龙等[96]
T分期	T1	384/587(65.4)	24/27(88.9)
	T2	425/873(50.8)	269/635(42.3)
	T3	47/142(33.1)	134/394(34.0)
	T4		2/16(13.8)
N分期	N0	688/1147(60.0)	321/625(51.4)
	N1	168/419(40.1)	63/214(29.6)
	N2	79/344(23.0)	40/233(17.3)

三、治疗措施与肺癌的预后

尽管医学技术的发展产生了诸如生物治疗和介入治疗等新的肿瘤治疗法,但就目前而言,手术、放射和化疗仍是肺癌治疗的三大主流。采用单一治疗手段的5年生存率分别为:手术治疗约23%~47%,放射治疗约5%~10%,而化学治疗缓解期在4~8个月。说明了手术治疗乃是肺癌(包括NSCLC和SCLC)治疗的首选。然而肿瘤病程的发展阶段限制了治疗方式的选择,是必须考虑的。例如,手术患者多是病程的早中期,而放疗与化疗患者多是病程的晚期。但仅就同一治疗手段考虑,亦有不同的因素影响着治疗的效果,导致预后的差异。

1. 手术治疗

(1) 手术方式　手术方式在很大程度上取决于肿瘤范围和部位。但仅就手术方式而言,以全肺切除,尤其是右全肺切除的患者预后最差(表15-4)。这实质上涉及病程和肺功能的恢复等问题。

表15-4　不同手术方式肺癌患者的5年生存率(%)

	全肺切除	肺叶切除	局部切除	备　注
丁嘉安等[100]	39/201(19.4)	137/335(40.9)		
吴善芳等[101]	35/178(19.7)	72/238(30.3)		
方德康等[97]	72/230(37.39)	387/1076(42.36)		
吴一龙等[96]	49/159(30.6)	331/789(41.9)	48/124(38.4)	NSCLC
白连启等[102]	48/209(22.84)	60/248(24.31)		SCLC

（2）手术切端残留癌　　手术切端有残留癌意味着存在肿瘤复发与转移的可能，影响着肺癌患者的生存率（表 15-5）。

表 15-5　切端残留癌与否的肺癌患者的 5 年和 10 年生存率（%）

	手术切端	病例数	5 年生存率		10 年生存率	
廖美琳等[104]	癌残留	198	23.6±3.7	$P>0.05$	12.2±4.4	$P<0.01$
	无癌残留	2438	37.0±0.9		27.3±1 0	
方穗康等[98]	癌残留	53	20.39	$P<0.01$		
	无癌残留	1418	43.34			

（3）其他　　手术后肺部感染（包括积脓、肺炎、胸膜炎）、支气管瘘和呼吸衰竭等均明显不利于肺癌患者的生存。此外，还有研究认为，手术期间输血对肺癌患者亦会造成明显的不良影响。

2. 放射治疗

肺癌患者采用放射治疗通常是在晚期或身体状况不能承受手术者，因而单一的放射治疗效果远不如手术。但研究显示：除了肿瘤大小、临床分期明显影响放疗对局部肿瘤控制和患者生存外，放疗方法本身亦是一个独立的预后因素，主要包括放射的剂量与质量问题。

（1）放射剂量　　放射使肿瘤细胞增殖或分裂能力丧失，从而达到杀灭肿瘤的作用。肿瘤细胞存活比例随放射剂量增加而减少。对非手术的 NSCLC，采用不同放射剂量治疗的研究显示：总剂量为 40Gy、50Gy 和 60Gy 三组患者的 3 年生存率是不同的，分别为 6%、10%和 15%，其中以总量 60Gy 为最佳[104]。说明了放射剂量对患者预后的影响。但是，疗效与剂量并不是成正比的，只有适当的剂量才能达到理想的控瘤效果。例如，采用 38～95Gy 剂量范围的放射试验显示 65Gy 的效果最佳，能使 92%肿瘤消退[105]。

（2）放射质量　　除了放射剂量外，放射质量是放射治疗疗效的另一重要因素，包括了治疗方案的设计及实施等问题。陈明等[106]对 256 例 Ⅰ～ⅢB 期 NSCLC 根治性放射治疗局部控制的研究显示：治疗总剂量基本相同，但分别采用常规分割、超分割或加速超分割不同方案时，无论单因素或多因素分析均有显著性差异（$P=0.04$ 和 $P=0.025$），是一项独立的预后因素。结果提示：放射治疗存在明显的时间-效应关系，缩短总疗程的时间能提高对肿瘤的局控率。此外，由于肿瘤细胞增殖周期不同等原因，放射时机掌握不当亦会导致肿瘤控制不佳及生存期缩短。Cox 等[107]总结了 1244 例非手术 NSCLC 患者放射治疗效果，当治疗延误大于 5 天时，2 年生存率从 33%降至 14%。Perez 等[108]的研究还显示：按预定方案实施治疗的患者的中位生存期为 50 周，明显偏离方案者（放射野不能有效覆盖靶区）中位生存期则降至 23 周。

3. 化学治疗

化学治疗是着眼于全身效应的疗法。鉴于 SCLC 对化疗敏感、早期转移和扩散的特性，无论手术与否均会采用化学治疗。而 NSCLC 不能手术者或已有淋巴结受累及微转移的手术者，除局部治疗外均同时需要化疗以提高疗效。影响化疗疗效的因素亦是多方面

的,除了病人机体状况、病程早晚等之外,化疗方法本身的因素亦不例外地影响患者的预后,主要包括药物的选择与剂量,以及肿瘤耐药性等问题。

(1)药物的选择与剂量　不同类型的药物作用途径不同,适当的联合用药才能协同提高药物疗效,且可减少耐药细胞株的出现。已有的化疗经验显示联合用药疗效高于单一用药。联合用药种类不宜太多,通常以2～3种为宜。用药量要足够才能有效杀灭癌细胞,但不可过量以免毒性太大。

(2)肿瘤的耐药性　肿瘤耐药性的产生严重影响化疗效果。根据已有研究显示NSE是肺癌对化疗敏感性的指标[109]。无论SCLC或NSCLC,NSE水平升高时对化疗敏感。这可能是NSE涉及细胞能量代谢,因而对作用于细胞代谢途径的药物敏感所致。而肿瘤耐药性则被认为与MDR1基因编码的MDR1蛋白(即p糖蛋白)、MRP基因编码的MRP蛋白和LRP基因编码的LRP蛋白等有关。当这些蛋白在肿瘤表达增高时,则抵抗某些化学药物治疗[110~112]。p53异常表达时与肿瘤抗顺铂化疗有关[113]。VEGF高表达时,对多柔比星治疗敏感[114]。p185(neu/c-erb B2)蛋白高表达时,抗顺铂等药物,但对酪氨酸酶抑制剂更敏感[115]。因此,为了能有针对性地选用敏感的药物作个体化治疗,有必要对肿瘤组织进行耐药性试验,才能更有效地提高对肿瘤的治疗效果。

4. 生物治疗

肿瘤的生物治疗是采用生物学物质或生物制剂来直接或间接地改变宿主对肿瘤细胞的生物学应答,从而达到抗肿瘤效应。包括了免疫调节剂、细胞因子、过继性免疫疗法、单克隆抗体和特异性主动免疫治疗等。由于生物治疗是20世纪80年代才开始应用于肿瘤治疗,尚待发展和完善,但可以相信这一方法将弥补手术、放疗和化疗等治疗方法的不足,增强宿主对肿瘤的抗衡能力,达到提高疗效的目标。

5. 多学科综合治疗

上述各种治疗手段都有着各自的优势和不足,因而多学科综合治疗是肺癌的必然治疗措施。肺癌的多学科综合治疗就是"根据病人的身心状况、肿瘤的具体部位、病理类型、侵犯范围(病期)和发展趋向,结合细胞分子生物学的改变,有计划地、合理地应用现有的多学科各种有效治疗手段,以最适当的经济费用取得最好的治疗效果,同时最大限度地改善病人的生存质量"。已有的研究显示综合治疗比单一治疗的生存率有较大的提高。廖美琳等[116]对1417例肺癌患者的分析表明,手术综合治疗组的5年生存率(35.4%)明显高于单纯手术组(15.0%),$P<0.05$。徐光川等[117]的研究还认为:综合治疗疗效的提高尤其是在晚期患者(NSCLC Ⅲ期)更为显著,在手术后辅助化疗组的5年生存率(44.0%)明显高于单纯手术组(20.8%),$P<0.025$;而早期(Ⅰ～Ⅱ期)患者的两治疗组间无明显差异。至于手术后辅助放疗已被明确地应用于原发灶和(或)淋巴结有残留的情况,而肿瘤已完全切除的$N_{1\sim2}$病例尚无定论。研究的结论是,手术后放疗降低了肿瘤完全切除后pTNM分期为Ⅰ～ⅢA期患者的11%～18%局部复发率,但未能改善生存率。值得注意的是,新辅助疗法在ⅢA期的应用初见成效,能提高手术完全切除率,改善局部控制和消灭微小转移病灶,从而提高病人生存率。Roth等[118]比较了术前化疗组和单独手术组的3年、5年生存率,分别是:前组为43%和36%;后组为19%和15%。Rosell等[119]比较了新辅助化

疗组和单纯手术组：中位生存期为 22 个月和 10 个月；3 年生存率为 20%和 5%；5 年生存率为 17%和 0%；分别 $P=0.005$。若新辅助治疗同时采用化、放疗亦比只采用化疗更有效，两组的客观反应率为 67%（32/48 例）和 44%（21/48 例），$P=0.02$；切除率为 52%（25/48 例）和 31%（15/48 例），$P=0.03$；无进展率为 40%（19/48 例）和 21%（10/48 例），$P=0.04$[120]。但是，要得到完全的肯定尚需大宗病例的研究。

四、机体的健康状况与肺癌的预后

1. 患者的行为状态

目前，对患者行为状态（performance status，PS）的评定标准主要采用 Karnofsky 和 Burchenal 的百分法以及 Zubrod 的 5 级标记法（表 15-6）。

表 15-6　患者行为状态的分级标准

分级方法	分　级	标　准
Karopfsky 和 Burchenal 分级法	100	工作和生活完全正常，无疾病表现，无主诉症状
（100 分法）	90	能正常工作，但有轻微症状和体征
	80	稍加努力可工作和正常活动，有一些疾病征象和症状
	70	能自理，不能正常活动或做体力劳动
	60	偶尔需要医疗帮助，能自理
	50	需一定的帮助和经常的药物支持治疗，仍能自理
	40	不能自理，需特殊的医疗照顾与帮助
	30	病情严重，适宜住院治疗，死亡尚未迫近
	20	病情极重，必须住院积极支持治疗
	10	已濒临死亡
	0	死亡
Zubrod 分级法	0	工作和生活正常，症状和体征不明显或轻微
（5 级标记法）	1	能正常工作，但偶尔需要用一点药
	2	不能工作，能自理，白天仍需卧床
	3	白天大多时间需卧床
	4	被迫卧床，不能自理
	5	死亡

大量临床研究表明，无论 NSCLC 或 SCLC、手术或非手术治疗、早期或晚期患者，治疗前的行为状态在多因素分析中均为一个独立的预后因素。Osterlind 和 Sorensen 分析了 NSCLC 患者行为状态与预后关系的研究，包括 3 篇手术治疗和 14 篇非手术治疗。结果：除 1 篇外，其余 16 篇均呈阳性相关，差的行为状态有不良的预后[95]。Stanley[121]对 5000 多例美国退伍军人非手术肺癌患者的研究同样显示，随着行为状态的变坏，患者中位生存期缩短（表 15-7）。

表 15-7 5022 例非手术肺癌患者不同行为状态的中位生存期(Stanley KE. 1980)

行为状态(分)	病例数	中位生存期(周)
100	88	34.1
90	635	27.1
80	948	24.0
70	1117	20.9
60	892	13.8
50	626	9.1
40	479	6.7
30	202	4.6
20	35	3.2

2. 患者的免疫状态

(1) 全身免疫状态　机体免疫系统对肿瘤免疫的正常功能在于监视肿瘤细胞的出现。一旦出现,就马上调动一切免疫细胞和相关因素去消灭之。当机体免疫功能紊乱或处于抑制状态,则有利于肿瘤的形成与发展。早期的研究显示:肺癌患者免疫功能处于抑制状态,对硝基氯苯的迟发变态反应减弱;外周血淋巴细胞数比正常减少 50%,且与患者生存时间缩短密切相关[122]。肺癌患者免疫功能紊乱,主要包括了 T 细胞功能改变、NK 细胞杀伤作用减弱和巨噬细胞功能障碍等。

1) T 细胞功能改变:可以是 T 细胞数目下降,T 辅助细胞(Th 细胞)和 T 抑制细胞(Ts 细胞)比例下降以及 T 细胞对抗原刺激反应能力减弱等。Wesselius 等[123]的研究显示,外周血 T 细胞数量及 Th/Ts 比例下降与肺癌进展有关。Studricka 等[124]的研究显示,外周血 Th/Ts 比例下降与肺癌患者存活期缩短显著相关。

2) NK 细胞功能改变:NK 细胞是机体免疫监视的第一道防线,在非特异性抗瘤作用中有重要地位。当外周血 NK 细胞数量下降时,患者预后不佳[125]。

3) 巨噬细胞活性改变:巨噬细胞直接参与特异性与非特异性抗瘤作用,包括抗原提呈、吞噬、调理及 ADCC 等作用。但关于巨噬细胞在肺癌免疫中的作用有相反的意见,尚待深入探讨。

(2) 局部免疫状态　早期的研究已发现实体瘤中,肿瘤内部与周边有淋巴细胞浸润,称为肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL),TIL 的出现与患者较好的预后有关[126,127]。进一步研究显示:TIL 的主要成分为 T 细胞及少量 NK 细胞,且 T 细胞富含 $CD8^+$ 细胞。ITO 等[128]以流式细胞仪检测到肺癌组织内 TIL 的 Th_1/Th_2(辅助性 T 细胞)和 TC_1/TC_2(细胞毒性 T 细胞)比例增加;而肺癌复发时 Th_1/Th_2 和 TC_1/TC_2 比例下降。已有的研究表明,树突状细胞(DC)是机体内最强的专职抗原提呈细胞,在抗肿瘤免疫中发挥重要作用,因而深受关注。对肺癌组织中肿瘤浸润性树突状细胞(TIDC)的研究发现:无论腺癌或鳞癌,TIDC 显著浸润时 5 年生存率(60%和 61.1%)明显高于轻度浸润者(21.7%和 19.2%)[129];又 TIDC 浸润程度与肺癌的组织类型、分化程度和淋巴结转移情况显著相关[130]。

以上均说明,机体的免疫状态严重地影响着肺癌患者的预后。若能通过各种途径维护机体的正常免疫功能,增强机体对肺癌的抗衡能力,将有可能阻止肺癌的复发与微转移,从而提高对肺癌的治疗效果。

(李锦添　黄　平)

参 考 文 献

[1] 孙传兴．临床疾病诊断依据治愈好转标准．第2版．北京：人民军医出版社，1998．63

[2] WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset Publication, 1979. No. 48

[3] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Nalt Cancer Inst, 2000, 92(3): 205～216

[4] 方积乾，徐勇勇，余松林，等．医学统计学．上海：上海科学技术出版社，1997．332～350

[5] 蒋知俭．医学统计学．北京：人民卫生出版社，1997．239～250，349～361

[6] 施春雷，廖美琳．肺癌患者生存质量评价及应用探讨．中华结核和呼吸杂志，1998，21(1)：47～48

[7] 孙新平，庄华．肺癌患者生活质量评价回顾与展望．国外医学·肿瘤学分册，2000，27(6)：373～374

[8] Hollen PJ, Cralla RJ. Comparison of instruments for measuring quality of life in patients with lung cancer. Semin Oncol, 1996, 23(2) (Suppl 5): 31～40

[9] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Nalt Cancer Inst. 1993, 85: 365～376

[10] Hollen PJ, Cralla RJ, Kris MG, et al. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the lung cancer symptom scale (LCSS). Eur J Cancer, 1993, 29A: S51～58

[11] 卞涛．肺癌日记——生命质量评估的一种方法．国外医学·肿瘤学分册，1999，26(1)：46～47

[12] 万崇华，方积乾．生命质量资料的统计分析方法．中华预防医学杂志，1996，30：172～174

[13] 万崇华，方积乾，周文清，等．纵向生命质量资料分析的 Markov 过程法及其应用．中华流行病学杂志，1999，20(3)：162～165

[14] Lemon SJ, Sabichi AL, Birrer MJ. Genetic alterations in lung cancer. In: Garrett C & Sell S (ed). Cellular Cancer Markers. New Jersey: Humana Press, 1995. 209～229

[15] 曾益新．肿瘤学．北京：人民卫生出版社，1999

[16] Brambilla C, Brambilla E. Lung tumors, fundamental biology and clinical management. New York: Marcel Dekker Inc, 1999

[17] Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al. Lung Cancer: Principles and Practice. 2nd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000

[18] 吴一龙．肺癌多学科综合治疗的理论与实践．北京：人民卫生出版社，2000

[19] Slebos RJC, Kibbaelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med, 1990, 32: 561～565

[20] Rosell R, Li S, Skacel Z, et al. Prognostic impact of mutated K ras gene in surgically resected non-small cell lung cancer patients. Oncogene, 1993, 8: 2407～2412

[21] Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al. ras gene mutation in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. Cancer Res, 1991, 51: 4999～5002

[22] Broers JLV, Viallet J, Jensen SM, et al. Expression of c-myc in progenitor cells of the bronchopulmonary epithelium and in a large number of non-small cell lung cancer. Am J Resp Mol Biol, 1993, 9: 33～43

[23] Funa K, Steinholtz L, Nou E, et al. Increased expression of N-myc in human small cell lung cancer biopsies predicts lack of response to chemotherapy and poor prognosis. Am J Clin Pathol, 1987, 88: 216～220

[24] Volm M, Efferth T, Mattern J. Oncoprotein (c-myc, c-erb B1, c-erb B2, c-fos) and suppressor gene produce (p53) expression squamous cell carcinomas of the lung clinical and biological correlations. Anticancer Res, 1992, 12: 11～20

[25] Kawashima K, Nomura S, Hirai H, et al. Correlation of L-myc RFLP with metastasis, prognosis, and multiple cancer in lung cancer patients. Int J Cancer, 1992, 50: 557～561

[26] Brennan J, Oconor T, Makuch RW, et al. myc family DNA amplification in 107 tumor cell lines from patients

with small cell lung cancer treated with different combination chemotherapy regimens Cancer Res, 1991, 51: 1708~1712

[27] Johnson BE, Makuch RW, Simmons AD, et al. myc family DNA amplification in small cell lung cancer patients' tumors and corresponding cell lines. Cancer Res, 1988, 48: 5163~5166

[28] Noguchi M, Hirohashi S, Hara F, et al. Heterogeneous amplification of myc family oncogenes in small cell lung carcinoma. Cancer, 1990, 66: 2053~2058

[29] Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, et al. P185 neu expression in human adenocarcinomas predicts shortened survival. Cancer Res, 1990, 50: 5184~5191

[30] Nemunaitis J, Klemow S, Tong A, et al. Prognostic value of K-ras mutations, ras oncoprotein, and cERBB-2 oncoprotein expression in adenocarcinoma of the lung. Am J clin Oncol, 1998, 21: 155~160

[31] Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T, et al. Prognostic value of cERBB-2 protein expression in human lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Eur J Cancer, 1991, 27: 1372~1375

[32] Yu D, Wang S-S, Dulski KM, et al. c-erb B2/neu overexpression enhances metastatic potential of human lung cancer cells by induction of metastasis-associated properties. Cancer Res, 1994, 54: 3260~3266

[33] Yu CJ, Shun CT, Yang PC, et al. Sialomucin expression is associated with ERBB-2 oncoprotein expression, early recurrence, and cancer death in non small cell lung cancer Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155: 1419~1427

[34] Hsieh CC, Chou KC, Fahn HJ, et al. Prognostic significance of HER-2/neu overexpression in stage I adenocarcinoma of lung. Ann Thorac Surg, 1998, 66: 1159~1164

[35] Shi D, He G, Gao S, et al. Overexpression of the c-erb B2/neu-encoded p185 protein in primary lung cancer. Mol Carcinog, 1992, 5: 213~221

[36] Diez M, Pollan M, Maestro M, et al. Prediction of recurrence by quantification of p185 protein in non-small cell lung cancer tissue. Br J Cancer, 1997, 75: 684~689

[37] Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S, et al. Apoptosis related factors p53-bcl2-bax in neuroendocrine lung tumor. Am J Pathol, 1996, 149: 1941~1952

[38] Higashiyama M, Doi O, Kodama K, et al. bcl-2 oncoprotein in surgically resected non-small cell lung cancer: possibly favorable prognostic factor in association with low incidence of distant metastasis. J Surg Oncol, 1997, 64: 48~54

[39] Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al. bcl-2 protein: a prognotic factor inversely correlated to p53 in non-small cell lung cancer. Br J Cancer, 1995, 71: 1003~1007

[40] Volm M, Drings P, Wodrich W. Prognostic significance of the expression of c-fos, c-jun and c-erb B1 oncogene products in human squamous cell lung carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol, 1993, 119: 507~510

[41] Volm M, Rittgen W, Drings P. Prognostic value of erb B1, VEGF, cyclin A, fos, jun and myc in patient with squamous cell lung carcinoma. Br J Cancer, 1998, 77: 663~669

[42] Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T, et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resented non-small cell lung cancer. Cancer Res, 1993, 53: 1~4

[43] 张骏, 郑杰, 方伟岗, 等. 肺癌 p53 蛋白表达和基因突变与临床病理的相关研究. 中华病理学杂志, 1998, 27(4): 266~289

[44] Quinlan DC, davidson AG, Summers CL, et al. Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. Cancer Res, 1992, 52: 4828~4831

[45] D'Amico TA, Massey M, Herndon JE, et al. A biologic risk model for stage I lung cancer: immunohistochemical analysis of 408 patients with the use of ten molecular markers. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 117: 736~743

[46] McLaren R, Kuzu I, Dunnill M, et al. The relationship of p53 immunostaining to survival in carcinoma of the lung. Br J Cancer, 1992, 66(4): 735~738

[47] Pastorino U, Andreola S, Tagliabue E, et al. Immunocytochemical markers in stage I lung cancer: relevance to prognosis. J Clin Oncol, 1997, 15(8): 2858~2865

[48] Mrkve O, Halversen OJ, Skjaerven R, et al. Prognostic significance of p53 protein expession and DNA ploidy in

surgically treated non-small cell lung carcinomas. Anticancer Res, 1993, 13: 571

[49] Kawasaki M, Nakamishi Y, Kwwanok, et al. Immunohistochemically detected p53 and p-glycoprotein predict the response to chemotherapy in lung cancer. Eur J Cancer, 1998, 34: 1352~1357

[50] Kandioler-Eckersberger D, Kappel S, Mittlbock M, et al. The p53 genotype but not immunohistochemical result is predictive of response to cisplatin-based neoadjuvant therapy in stage Ⅲ non-small lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 117: 744~750

[51] Matsuzoe D, Hideshima T, Kimura A, et al. p53 mutations predict non-small cell lung carcinoma response to radiotherapy. Cancer Lett, 1999, 135: 189~194

[52] Langendijk JA, Thunnissen FB, Lamers RJ, et al. The prognostic significance of accumulation of p53 protein in stage Ⅲ non-small lung cancer treated by radiotherapy. Radiother Oncol, 1995, 36: 218~224

[53] Xu HJ, Quinlan DC, Davidson AG, et al. Altered retinoblastoma protein expression and prognosis in early-stage non-small cell lung carcinoma. J Natl Cancer Inst, 1994, 86: 695~699

[54] Dosaka-Akita H, Hu SX, Fujino M, et al. Altered retinoblastoma protein expression and prognosis in early-stage non-small cell lung carcinoma. J Natl Cancer Inst, 1994, 86: 695~699

[55] Yamamot Y, Shimizu E, Masuda N, et al. RB protein status and chemosensitivity in non-small cell lung carcinoma. Oncol Rep, 1998, 5: 447

[56] Sozzi G, Veronese ML, Negrini M, et al. The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in lung cancer. Cell, 1996, 85: 17~26

[57] Sozzi G, Pastorino U, Moiraghi L, et al. Loss of FHIT function in lung cancer and preinvasive bronchial lesions. Cancer Res, 1998, 58: 5032~5037

[58] Sozzi G, Sarb L, De Gregorio L, et al. Association between cigarette smoking and FHIT gene alterations in lung cancer. Cancer Res, 1997, 57: 5207~5212

[59] Tomizawa Y, Nakajima T, kohno T, et al. Clinico-pathological significance of FHIT protein expression in stage Ⅰ non-small cell lung carcinoma. Cancer Res, 1998, 58: 5478~5483

[60] Nakagawa K, Conrad NK, Willams JP, et al. Mechanism of inactivation of CDKN2 and MTS2 in non-small cell lung carcinoma and association with advanced stage. Oncogene, 1995, 11: 1843~1851

[61] Gazzeri S, Gouyer V, Vour'ch C, et al. Mechanisms of P16ink4A inactivation in non-small cell lung carcinomas. Oncogene, 1998, 16: 497~504

[62] 郭永庆,关钧,葛炳生,等. p16 蛋白在肺癌中的表达及其临床意义. 中华医学杂志,1998,78(5):354~355

[63] 李伟峰,赵彤,邹霞英,等. MTS1/p16 基因产物在非小细胞癌中的表达及其意义. 实用癌症杂志,1998,13(3):176~178

[64] Taga S, Osaky T, Oheami A, et al. The expression of p16 in non-small cell lung cancer by immunohistochemical stain. Cancer, 1997, 80(3): 389~395

[65] Leone A, Mcbrid OW, Weston A, et al. Somatic allelic deletion of nm23 in human cancer. Cancer Res, 1991, 51(9): 2450~2453

[66] 陈军,周清华,覃扬,等. 人肺中 nm23 等位基因缺失的研究. 中国肺癌杂志,2000,3(1):8~13

[67] 刘伦旭,周清华,石应康,等. 癌转移抑制基因 nm23 在人肺癌中的转录表达研究. 肺癌杂志,1999,2(1):1~4

[68] Lai WW, Wu MH, Yan JJ, et al. Immunohistochemical analysis of nm23H1 in stage Ⅰ non-small cell lung carcinoma: a useful marker in prediction of metastasis. Am Thorac Surg, 1996, 62(5): 1500~1505

[69] Fontanini G, Licchi M, Vignati S, et al. Angiogenesis as a prognostic indicator of survival in non-small cell lung carcinoma: a prospective study. J Natl Cancer Inst, 1997, 89: 881~886

[70] Fontanini G, Bigini D, Vignati S, et al. Microvessel count predicts metastatic disease and survival in non-small cell lung cancer. J Pathol, 1995, 177: 57~63

[71] Giatromanolaki A, Koukourakis M, O' Byrne K, et al. Angiogenesis is a significant prognostic marker in operable non-small cell lung cancer. J Pathol, 1995, 179: 80~88

[72] Harpole DH, Richards WG, Hernedon JE, et al. Angiogenesis and molecular biologic substaging in patients with

stage I non small cell lung cancer. Am Thorac Surg,1996,61:1470～1476

[73] Macchiarini P,Fontanini G,Hardin MJ,et al. Relation of neovascularization to metastasis of non-small cell lung cancer. Lancet,1992,340 145～146

[74] Angeletti CA,Lucchi M,Fontanini G,et al. Prognostic significance of tumoral angiogenesis completely resected late stage lung carcinoma(stage Ⅲ A-N_2). Cancer,1996,78:409～415

[75] Pastorino U,Andreola S,Tagliabue E,et al. Immunocytochemical markers in stage I lung carcinoma (NSCLC): relevance to prognosis. J Clin Oncol,1997,15:1858～1865

[76] Takanami I,Imamura T,Hashizume T,et al. Immunohistochemical detection of basic fibroblast growth factor as a prognostic indicator in pulmonary adenocarcinoma. Jpn J Clin Oncol,1996,26:293～297

[77] Takanami I,Tanaka F,Hashizume T,et al. The basic fibroblast growth factor and its receptor in pulmonary adenocarcinomas:an investigation of their expression as prognostic markers. Eur J Cancer,1996,32A:1504～1509

[78] Volm M,Koomagi R,Mattern J PD-ECGF,bFGF and VEGF expression in non-small cell lung carcinoma and their association with lymph node metastasis. Anticancer Res,1999,19(1b):651～655

[79] Koukourakis MI,Giatromanolaki A,O'Byrne K,et al. patelet derived endothelial cell growth factor expression correlates with tumor angioangiogenesis and prognosis in non-small cell lung cancer. Br J Cancer,1997,75:477～481

[80] Frixen UH,Behrens J,Sachs M,et al. E-cadherin-mediated cell:cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. J Cell Biol,1991,113:173～185

[81] Bongiorno PF,Al-Kasspooles M,Lee SW,et al E-cadherin expression in primary and metastatic neoplasms and Barret's oesophagus Br J Cancer,1995,71:166～172

[82] Bohm M,Totzeck B,Wieland I. Differences of E cadherin expression levels and patterns in human lung cancer. Am Hematol,1994,68:81～83

[83] Pujol JL,Simony J,Laurent JC,et al. Phenotypic heterogeneity studied by immunohistochemistry and aneuploidy in non-small cell lung cancers. Cancer Res,1989,49:2797～2802

[84] Pujol JL,Simony J,Demoly P,et al. Neural cell adhesion molecule and prognosis of surgically resected lung cancer. Am Rev Respir Dis,1993,148:1071～1075

[85] Buccheri G,Violante B,Sartoris AM,et al. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma Cancer,1986,57:2389～2396

[86] Matsumara Y,Tarin D. Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. Lancet,1992,340:1053～1056

[87] Tarin D,Matsumara Y. Deranged CD44 gene activity in malignancy. J Pathol,1993,171:249～250

[88] 江继发,魏海明. 检测肿瘤转移指标的临床意义. 国外医学·肿瘤学分册,1998,25:82～84

[89] Sappino AP,Busso N,Belin D,et al. Increase of urokinase-type plasminogen activator gene expression in human lung and breast carcinomas. Cancer Res,1987,47:4043～4046

[90] Pedersen H,Brunner N,Francis D,et al. Prognostic impact of urokinase receptor,and type 1 plasminogen activator inhibitor in squamous and large cell lung cancer tissue. Cancer Res,1994,54:4671～4675

[91] Pedersen H,Grondahl-Hansen J,Francis D,et al. Urokinase and plasminogen activator inhibitor type 1 in pulmonary adenocarcinoma. Cancer Res,1994,54:120～123

[92] Bolon I,Devouassoux M,Robert C,et al. Expression of urokinase-type plasminogen activator,stromelysin 1,stromelysin 3,and smatrilysin genes in lung carcinomas. Am J Pathol,1997,150:1619～1629

[93] Ebert W,Knoch H,Werle B,et al. Prognostic value of increased lung tumor tissues cathepsin B. Anticancer Res,1994,14:895～899

[94] Sukoh S,Abe S,Nakajima I,et al. Immunohistochemical distributions of cathepsin B and basement membrane antigens in human lung adenocarcinoma,association with invasion and metastasis. Virchow Archiv,1994,424,33～38

[95] Aisner J,Arriagada R,Green MR,et al. Comprehensive textbook of thoracic oncology. Baltimore: Williams &

Wilkins,1996

[96] Mountain CF. A new international straging system of lung cancer. Chest,1986,89:2255～2335

[97] 方德康,汪良骏,张大为,等. 1471 例肺癌切除术的治疗结果分析. 癌症,1999,18(4):435～436

[98] 吴一龙,黄植蕃,戎铁华,等. 基于 97 分期的非小细胞肺癌术后分期和生存研究. 中华肿瘤杂志,1999,21(5)363～365

[99] Mountain CF. Revision in the international system for staging lung cancer. Chest,1997,111:1710～1717

[100] 丁嘉安,周伯年,徐志龙,等. 540 例原发性肺癌的外科疗效. 肿瘤,1984,4:163～165

[101] 上海市胸科医院 影响肺癌手术后长期生存因素的探讨(附 1118 例分析). 中华医学杂志,1974,54:682～686

[102] 白连启,李世业,陈肖嘉,等. 474 例小细胞肺癌的治疗分析 结核病与胸部肿瘤,1998,(3):8～10

[103] 廖美琳,徐昌文,曹韵秀,等. 636 例原发性支气管肺癌手术后生存率的分析. 中华肿瘤杂志,1988,10:34～37

[104] Perez CA,Pajak TF,Rubin P,et al. Long-term observations of the pattterns of failure in patients with unresectable non oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Cancer,1987,59:1874～1881

[105] Israel L,Chahinian AP(eds). Lung cancer,natural history prognosis and therapy. New York:Academic Press,1976,171

[106] 陈明,赵森 非细胞肺癌放疗中的时间-效应关系. 中华放射肿瘤学杂志,1998,7(3):193～197

[107] Cox JD,Pajak TF,Asbell S,et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) trails. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1993,27:493～498

[108] Perez CA,Stanley K,Grundy G,et al Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer,1982,50:1091～1099

[109] Splinter TAM,Cooper EH,Kho GS,et al. Neuron specific enolase as a guide to the treatment of small cell lung cancer. Eur J Cancer Clin Oncol,1987,23:171～176

[110] Bellamy WT,Grogan TM,Weinstein RS. P glycoproteins in tumors. In:Garrett C,Sell S(ed). Cellular Cancer Markers. New Jersey:Humana Press,1995,375～391

[111] Cole SPC,Bhardwaj G,Gerlach JH,et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer line. Science,1992,258:1650～1654

[112] Izquierdo MA,Scheffer GL,Flens MJ,et al Broad distribution of the multidrug resistance-related vault lung resistance protein in normal human tissue and tumors. Am J Pathol,1996,148(30):877～887

[113] Kawasaki M,Nakanishi Y,Kiwano K,et al. The utility of p53 immunostaining of transbronchial biopsy specimens of lung cancer:p53 overexpression predicts poor prognosis and chemoresistance in advance non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res,1997,3:1195～2000

[114] Volm M,Koomagi R,Mattern J. Angiogenic growth factors and their receptors in NSCLC and their relationship to drug response in vitro. Anticancer Res,1997,17(1A):99～103

[115] Tsai CM,Levitzki A,Wu LH,et al. Enhancement of chemosensitivity by tyephostin AG825 in high P185(neu) expressing non-small cell lung cancer cells. Cancer Res,1996,56(5):1068～1074

[116] 廖美琳,高玉堂,杨子瑶,等. 上海市区人群中肺癌病员预后因素的研究. 中华结核和呼吸杂志,1993,16:36～38

[117] 徐光川,戎铁华,林鹏. 非小细胞肺癌术后辅助化疗随机研究. 中华肿瘤杂志,1998,20(3):228～230

[118] Rith JA,Atkinson EN,Fosella F,et al. Long term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage ⅢA non-small cell lung cancer. Lung Cancer,1998,21:1～6

[119] Rosell R,Gomez-Codina J,Camps C,et al. Prevesectional chemotherapy in stage ⅢA non-small cell lung cancer:a 7 year assessment of a ramdomized controlled trial. Lung Cancer,1999,26:7～14

[120] Fleck J,Camargo J,Godoy D,et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage Ⅲ non-small cell lung cancer:preliminary report of a phase Ⅲ,randomized trial. Proc Am Soc

Clin Oncol,1993,12:333a

[121] Stanley KE. Prognostic factor for survival in patients with inoperable lung cancer. J Natl Cancer Inst,1980,65:25～32

[122] Krant MJ,Manskoph G,Brandrui CS,et al. Immunologic alteration in bronchogenic cancer. Cancer,1968,21(4):625～631

[123] Wesselıusn LJ,Wheaton DL,sherawd SL,et al. Lymphocyte subsets in lung cancer. Chest,1987,91(5):725～729

[124] Studnicka M,Wimsberger R,Neumann M,et al. Peripheral blood lymphocyte subsets and survival in small cell lung cancer. Chest,1994,105(6):1673～1678

[125] 张天泽,徐光炜. 肿瘤学. 天津:天津科学技术出版社,1996,1212～1213

[126] Underwood JC. Lymphoreticular-cell infiltration in human tumor,prognostic and histological implications:a review. Br J Cancer,1974,30:538～548

[127] Svennevig JL,Lunde OC,Holter J,et al. Lymphoid infiltration and prognosis in colorectal carcinoma. Br J Cancer,1980,49,375～377

[128] Ito N,Nakamura H,Tanaka Y,et al. Lung carcinoma:analysis of T helper type 1 and 2 cells and T cytotoxic type 1 and 2 cells by intracellular cytokine detection with flow cytometry. Cancer,1999,85:2359～2367

[129] 龚逸举,陶玉虎,吴建平,等. 肺癌组织中肿瘤浸润和树状细胞对预后的影响. 中华肿瘤杂志,2000,22(2):135～137

[130] 张莉. 肺组织不同病变中 Mtp53、PCNA、S100^{+}DC 的异常表达及其临床病理学意义. 新疆医科大学学报,1999,22(3):171～174

后 记

《现代肺癌病理与临床》一书和广大读者见面了。本书的出版得到中山大学中山医学院各级领导的支持、编者们的共同努力和北京科学出版社的关怀和帮助。

中国工程院院士、北京协和医院病理科刘彤华教授在百忙中为本书赐序，并对本书的编写提出了指导性的建议。

本书同时还得到广州军区广州总医院病理科赖日权主任的帮助，中山大学中山医学院病理学教研室曾蔼芬医师、彭挺生医师协助部分书稿的校对，邓宝琼同志提供档案资料，钟觉民同志协助照片摄制。广州胸科医院、广州铁路医院、广州医学院第一附属医院病理科提供个别病理切片。还得到广州华骏公司和福州迈新公司的支持。

谨向所有支持、帮助和关心本书出版的同志们致以衷心的感谢！

编 者

2003 年 5 月

索　引

A

B

C

D

E

U

V

W

X